

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Kley

Doppel-Tumoren
Literatur und Kasuistik der HNO-Klinik

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von
EIKE LEUPOLT
aus
DRESDEN

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554814_0033

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Kley

=====

Doppel-Tumoren

Literatur und Kasuistik der HNO-Klinik

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johannes-Gutenberg-Universität

zu Mainz

vorgelegt von

Eike Leupolt

aus Dresden

1967

Dekan : Prof. Dr. Dr. Thews
Referent : Prof. Dr. med. Matzker
Coreferent : Prof. Dr. med. Kley



MEINEN ELTERN GEWIDMET



INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. Einleitung und Erklärungsversuche der Ca.-Entstehung in der Literatur.	1
B. Zielsetzung bei der Beschäftigung mit Doppel-Tu.	2
C. Definition der Doppel-Tu. u. Wesensmerkmale.	2
D. Entstehung der Metastasen, Metastasierungsmöglichkeiten.	5
E. Häufigkeit der Doppel-Tu. und die Schwierigkeit ihrer Erkennung.	9
F. Einteilung der Doppel-Tu.	13
G. Ursachen der Doppel-Tu.-Bildung.	14
H. Der Einfluß des Geschlechts und des Erbgutes auf die Entstehung der Doppel-Tu.	16
I. Doppel-Tu. im HNO-Bereich und die Ursache ihrer Entstehung.	17
K. Doppel-Tu. im gynäkologischen Bereich und die Ursache ihrer Entstehung.	19
L. Doppel-Tu. im Bereich des Magen-Darm-Trakt und ihre Entstehungsursache.	20
M. Doppel-Tu. der Haut und ihre Entstehungsursache.	21
N. Verteilung der Doppel-Tu. auf die einzelnen Organe.	21
O. Kasuistik selbst beobachteter Doppel-Tu. im HNO-Bereich.	22
P. Zusammenfassung und Schlußbetrachtung.	37
R. Literatur-Verzeichnis.	41

Die Karzinome im HNO-Bereich haben in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen. Das liegt zum Einen daran, daß der Krebs eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters ist, und die Menschen früher dieses Alter meist nicht erreichten, zum Zweiten daran, daß irgendwelche Umwelteinflüsse eingetreten sein müssen, die zu einer starken Häufigkeitssteigerung dieser Erkrankung geführt haben. So ist es kein Wunder, daß sich immer mehr Mediziner mit der Aetiologie des Karzinoms beschäftigt haben. Dennoch ist man sich über mehrere Probleme noch nicht einig.

Ich möchte kurz auf einige der unterschiedlichen Erklärungsversuche der Karzinomentstehung in der Literatur eingehen. Virchow, einer der größten medizinischen Forscher des letzten Jahrhunderts, sah in der Entstehung einer bösartigen Geschwulst eine lokale Gewebserkrankung auf irgend einen Reiz hin, eine Anschauung, die bis heute nicht an Bedeutung verloren hat, und ohne die eine ganze Forschungsrichtung der neuen Zeit ihrer Grundlage entbehrte. Man denke nur an die heute festgestellte große Zahl der sogenannten canzerogenen Substanzen, insbesondere an die beim Rauchen frei werdenden Teerprodukte, deren Fähigkeit, ein Karzinom zu erzeugen, zumindest im Tierversuch eindeutig bewiesen ist. Des weiteren sei an den Hodenkrebs der Schornsteinfeger, Teer- und Paraffinarbeiter und den Blasenkrebs der Anilin-Arbeiter gedacht. Cohnheim stellte dieser Anschauung die These entgegen, daß liegengebliebene, embryonale Keime für die Entstehung eines malignen Tumor verantwortlich zu machen seien. Das mag für einige Tumoren zutreffen, so z.B. bei den Teratomen und Medulloblastomen, ist aber auf die Mehrheit der heute bekannten Tumoren nicht anwendbar. Ribbert sah die Ursache allgemein in Gewebsverlagerungen, gleichgültig, zu welcher Zeit diese zu Stande gekommen wären. Denken sie an den Begriff der Epithel-Unruhe und der daraus resultierenden Tumorentstehung in der Gynäkologie. Hiermit ist jedoch nicht erklärt, wodurch es zu dieser Gewebsverlagerung gekommen ist. Nach Borst und Schwalbe entwickeln sich die Tumor-Zellen aus ursprünglich anormal veranlagten Zellen. Hansemann vermutete Entartung normaler Zellen, Thiersch nahm Spannungsänderungen im Gewebe an. Magron machte radioaktive Substanzen im Organismus für die Geschwulstentstehung verantwortlich, Offergeld vermutete innersekretorische Störungen, (siehe Gynäkologie) und filtrierbare Kleinstlebewesen (Viren). Letztere sind sicherlich für einige wenige Geschwülste zutreffende Erklärung, im Großen jedoch nicht anwendbar.

Einen Weg, Wesen und Ursache der Geschwulstentstehung mehr zu erhellen, besonders was die Frage anbelangt, ob eine von vornherein vorhandene Krebsdisposition eines Individuums im Vordergrund der Ursache für die Krebsentstehung steht, oder ob besonders schädliche Umweltseinflüsse entscheidender sind, stellt die Beschäftigung mit Doppel-Karzinomen bzw. primären multiplen Geschwülsten dar, worunter das zeitlich etwa gleichzeitige Auftreten von Doppel-Tumoren zu verstehen ist.

K. H. Bauer nannte drei verschiedenen Möglichkeiten, um die Priorität von endogenen oder exogenen Krebsursachen festzustellen, die Zwillingsforschung, Stammbaumforschung und die Beschäftigung mit Doppel-Tumoren. Wenn beim letzteren eine Häufung der Krebs-erkrankungen festgestellt werden könne, die über die statistisch zu erwartenden Zahlen deutlich hinausgehe, so könne mit gewissen Einschränkungen eine individuelle Krebsdisposition angenommen werden, wobei jedoch sorgfältig etwa vorhandene gleichartige Umweltsbedingungen ausgeschlossen werden müssen.

Außer dem Grund, ursächliche Zusammenhänge der Krebsentstehung zu erkennen, gibt es noch andere Gründe, sich mit Doppel-Tumoren zu beschäftigen. Wenn es wirklich echte Doppel-Tumoren gibt, auf deren Definition ich später eingehen möchte, und diese unter bestimmten Verhältnissen häufiger sind, als es ein rein zufälliges Zusammentreffen erklärt, daß nämlich besonders starke exogene oder endogene Schädigungen vorliegen, so lohnte es sich, bei einem Karzinom-Patienten nach weiteren unabhängigen Karzinomen zu suchen. Man muß dann annehmen, daß dieses erste Karzinom nur die initiale Primär-Geschwulst einer allgemeinen oder systematisierten Karzinom-Krankheit darstellt, die große Anteile oder die Gesamtheit eines Gewebes trifft. Im letzten Fall müßte man versuchen, das betreffende Gewebe möglichst in der Gesamtheit zu entfernen, wenn der Funktionsverlust dieses Eingriffes und das Operationsrisiko durch die Sicherheit vor späterer erneuter Erkrankung aufgehoben würden. Auch sollte man dann einen Patienten, der einmal ein Karzinom hatte, das geheilt werden konnte, in regelmäßigen Abständen bis zu seinem Tode immer wieder nachuntersuchen, um eine erneute Karzinomerkrankung rechtzeitig zu erkennen. Gäbe es so etwas wie eine Krebsimmunität, daß ein einmal vom Karzinom Geheilte also nicht mehr neu ein Karzinom bekommen kann, könne man diese Vorsicht außer acht lassen.

C

Nun zur Definition des Doppel-Karzinoms bzw. der primär multiplen Geschwulst. Anfang bis Mitte vorigen Jahrhunderts sprach man vom Vorliegen einer besonderen bösartigen Dyskrasie, wenn neben einer bösartigen Geschwulst noch mehrere andere auftraten, sei es primärer, sei es metastatischer Natur. Bei dieser "bösartigen Dyskrasie" handelt es sich um einen mystisch, humeral-pathologischen

Begriff, aus dem sich später das Seminiom entwickelte, etwa dem heute gebrauchten Ausdruck Hormon entsprechend. In dieser Beziehung sei auf das später unten den System-Karzinomen in der Gynäkologie Gesagte hingewiesen. Nach Keitler versteht man unter primär multiplen Geschwülsten das gleichzeitige Auftreten zweier oder mehrerer Tumoren in ein und demselben Individuum, wenn die einzelnen Herde nicht im Zusammenhang der Metastasierung oder Implantation zueinander stehen.

Duschl und Madlener erweiterten diesen Begriff, indem sie sagten, daß auf Lokalisation und Zeitpunkt ihres Entstehens verzichtet werden kann. Es läge dann eben die Sonderform der zeitlich getrennten Doppel-Tumoren vor. Es überrascht, in der allgemeinen klinischen Praxis verhältnismäßig selten von Doppel-Karzinomen zu hören. Das mag einmal daran liegen, daß viele Kliniker die Unterscheidung Metastase, Rezidiv oder Doppel-Tumor für unwesentlich erachten. Zum anderen liegt es an der unterschiedlichen Auffassung, wann man berechtigt ist, von echten Doppel-Tumoren zu sprechen. Deshalb möchte ich zunächst einige in der Literatur angegebenen Kriterien hierfür geben.

Wie immer in der Forschung, wenn eine These schwer zu beweisen ist, werden eine Unzahl Kriterien angegeben, die für den Richtigenkeitsnachweis unerlässlich sein sollen. Sehr oft beziehen sich die Referenten auf die drei Punkte Billroth's, ohne dabei zu berücksichtigen, daß Billroth selber, wie auch Büchner betont, nicht für jeden Fall von Doppel-Tumor die Erfüllung aller drei Punkte fordert. Er schreibt, daß der Nachweis einer solchen echten unabhängigen Doppelerkrankung dann eben mit vollster Bestimmtheit zu führen sei, also sogenannte Lehrbuchfälle vorlägen. Er gab folgende drei Punkte an:

1. Die Tumoren müssen eine unterschiedliche histologische Struktur zeigen.
2. Jeder dieser Tumoren soll histologisch vom Epithel des Mutterbodens abzuleiten sein.
3. Jeder Tumor muß seine eigenen histologisch entsprechenden Metastasen machen.

Kritische Betrachtung zu Punkt 1.:

Im positiven Fall stellt dieses sicherlich ein gutes Kriterium dar, wenn auch der sogenannte Genius loci beachtet werden muß, daß nämlich ein bestimmtes Gewebe die Fähigkeit besitzt, eine Metastase so zu verändern, daß auf den ersten Blick die histologische Verwandtschaft zum Primär-Tumor vermißt werden kann. Der negative Fall ist auch kein sicheres Kriterium gegen das Vorliegen einer echten Doppel-Geschwulst. Man denke nur an das häufige Beispiel zweier primärer Platten-Epithel-Karzinome in Organen, in denen die uns bekannten Primär-Tumoren meistens diese Histologie zeigen.

So wies auch Werner darauf hin, daß z. B. multiple Karzinome der äußeren Haut und des Magen-Darm-Tractes meist histologisch gleichartig und dennoch abgesehen von eventueller gemeinsamer Ätiologie unabhängig sein können.

Zu Punkt 2.:

Im positiven Fall ist ebenfalls an den Genius loci zu denken, der es möglich machen kann, daß echte Metastasen eine gewisse Beziehung zu ihrem Mutterboden haben können. Man denke an die Krukenberg-Tumoren, die ja auch lange als primäre Tumoren angesehen wurden, zweifellos aber Metastasen sind. Auch läßt sich oft besonders bei älteren Tumoren die Entstehung aus dem Mutterboden schwer nachweisen. Im negativen Fall ist wohl mit Sicherheit das Vorliegen eines Primär-Tumors auszuschließen.

Zu Punkt 3.:

Wenn man alle Fälle, auf die dieser Punkt nicht zutrifft, ausschließen wollte, so hieße das vorauszusetzen, daß jeder primäre Tumor Metastasen setze, was je keineswegs der Fall ist. Man denke vor allem an die heute bestehende Möglichkeit, bei rechtzeitiger Erkennung einer bösartigen Geschwulst durch entsprechende Therapie (Operation, Bestrahlung, und Medikamentation), den Tumor zu beseitigen und Metastasierung zu verhindern. Auch gibt es viele Tumoren, die, wenn überhaupt, auch ohne Therapie erst spät zur Metastasierung führen. Darüber hinaus können diese Metastasen klinisch unerkannt bleiben und erst bei einer eventuell folgenden Sektion nachgewiesen werden.

Harbitz fordert, um Irrtümer auszuschließen, stets strenge Kritik, ob tatsächlich eine primäre Geschwulst vorliegt. Vor allem sei an Metastasen zu denken, die oft anders als die Muttergeschwulst gestaltet seien, in weit abliegenden Organen liegen, und auch erst nach mehreren Jahren zur Entwicklung kommen könnten. Eine sicherlich berechnete Forderung.

Meiner Ansicht nach hat Götze unter Beziehung auf Billroth die brauchbarsten Kriterien aufgestellt. Danach sollte man das Vorliegen von Doppel-Tumoren annehmen, wenn die einzelnen Tumoren grobanatomisch und mikroskopisch den Aufbau der an diesen Orten bekannten primären Karzinome haben und eine Abhängigkeit im Sinne von Primär-Tumor und Metastase ausgeschlossen werden kann. Unterstützt werde diese Diagnose noch beim Vorliegen bekannter, gemeinsam prädisponierender, dysontogenetischer oder nosologischer Momente und eventuell noch durch eine Metastasebildung in den für sie typischen Organen.

Springorum nennt einige Kriterien, deren Gesamtbeurteilung eine Diagnosestellung erlaubt, auch wenn nicht alle Punkte zutreffen. Nach ihm sprechen für primäre Entstehung die zeitliche Differenz des Auftretens, die räumliche Distanz, die unterschiedliche Histologie und die Rezidivlosigkeit nach Beseitigung des Primär-Tumors; für Metastasen die gleichzeitige oder kurz nacheinander erfolgende Entstehung, die enge Nachbarschaft, die gleiche Histologie und die trotz radikaler Entfernung eintretende Rezidiv- oder Metastasenbildung. Zum Punkt der zeitlichen Differenz ist zu sagen, daß die meisten Rezidive in den ersten zwei Jahren auftreten und nach drei Jahren erheblich an Häufigkeit abnehmen. Nicht von ungefähr hat sich der Begriff der fünf-Jahres-Heilung durchgesetzt, weil es ziemlich selten ist, daß nach fünf Jahre langem symptomfreien Intervall noch Rezidivbildung auftritt.

Allerdings berichtet Springorum selber, daß von 464 Magenkarzinomen in sechs Fällen noch nach mehr als acht Jahren Tod durch Rezidivbildung aufgetreten sei (nach 8, 8, 5, 11, 15, 17, und 17, 5 Jahre).

Lentz fand bei 1473 Karzinomfällen 53 Spätrezidive nach mehr als fünf Jahren. Die große zeitliche Differenz ist auch für Schimmelbusch von großer Bedeutung. Er berichtet von einem Fall von Platten-Epithel-Karzinom der einen Ohrmuschel, bei dem sich 17 Jahre später ein Kancroid der anderen Ohrmuschel einstellte. Sicher handelt es sich hier um eine echte Doppel-Geschwulst. Mit dieser Anschauung sind jedoch zweifellos nur ein kleiner Prozentsatz der Doppel-Tumoren zu erfassen. Andererseits gibt ja die zeitliche Differenz allein noch keine Sicherheit, daß es sich nicht doch um den seltenen Fall einer späten Rezidivierung handelt. Die örtliche Entfernung als Kriterium zur Unterscheidung Doppel-Tumor oder Metastase trifft besonders dann zu, wenn es sich beim zweiten Tumor um ein Organ handelt, in dem selten Metastasen vorkommen. Schon Virchow unterschied Organe mit häufigen Primär-Tumoren von Organen mit vorwiegender Metastasenbildung. Auf die histologische Unterscheidung bin ich oben schon eingegangen. Hinzuzufügen ist noch die Aussage von Gebke, der feststellte, daß nach einem Basalzell-Karzinom der Haut Rezidive mit der Histologie eines Platten-Epithel-Karzinoms möglich sind. Riehl habe sogar in einem Karzinom-Herd verschiedene Strukturen nachgewiesen. Zur Rezidivbildung sei noch Untz zitiert, der bei 53 Spätrezidiven nur zwei Fälle ohne Krebsanamnes in der 53 Spätrezidiven nur zwei Fälle ohne Krebsanamnese in der Familie fand, 15 mal fand auch in der Familie Spätrezidivbildung statt, 38 mal lag mehrfache Karzinomerkrankung in der Familie vor. Hieraus sei eine familiäre Neigung zur Spätrezidivierung zu folgern. Jedoch ist meiner Ansicht nach die Zahl der Untersuchungen bei ihm zu klein, um hierüber mit Sicherheit Aussagen machen zu können.

D

Mir scheint neben der meist leicht feststellbaren Ableitbarkeit vom mütterlichen Gewebe die größte Schwierigkeit für die Diagnosenstellung von Doppel-Tumoren im Ausschluß jeglicher Form der Metastasierung zu liegen. Ich möchte deshalb kurz auf die Ursachen und Möglichkeiten der Metastasenbildung eingehen. Erst seit 1860 stimmt der Begriff der Metastase mit der heutigen Anschauung überein. Bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts sprach man von der oben erwähnten bösartigen Dyskrasie. Nach Heinrich Müller muß angenommen werden, daß in allen Organen, in denen die Möglichkeit zur metastatischen Absiedlung besteht, indifferentes Keimgewebe aus den Zellen mit spezifischer Funktion entsteht. An dieser Stelle der physiologischen Reorganisation komme es zur metastatischen Geschwulstbildung, wenn durch Zellerfall der eingeschleppten, vom Primär-Tumor stammenden Zellen ein Reiz zum unkontrollierten, autonomen Wachstum auf da ortsansässige Gewebe gesetzt werde. Die für diese Theorie nötige Voraussetzung

des Transports von Geschwulstelementen über Lymph- oder Blutweg ist heute eindeutig erwiesen. Zusätzlich zum passiven Transport komme nach Cohnheim vor allem beim Sarkom ein aktives Lokomotionsvermögen hinzu. Hiermit erklärt er die große Metastasierungsneigung dieser Geschwülste. Die vorwiegend hämatogene Aussaat deutete er durch die Kleinheit dieser Geschwulstelemente, die die Lymphknoten schnell durchwanderten und zu einem baldigen Einbruch ins Gefäßsystem führten.

E. Bauer erklärt die Bevorzugung gewisser Gewebe oder Organe zur metastatischen Absiedlung mit der dort vorliegenden geringen Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (Leber, Knochen).

Wo keine Blutgefäße vorhanden seien, wie im Knorpel, komme es ja auch nicht zur Metastasenbildung.

Gegen die Theorie, daß durch Zerfall der eingeschleusten Geschwulstelemente ein Reiz auf indifferentes, ortsansässiges Gewebe zur autochthonen Wucherung gesetzt wird, spricht die meist sehr deutliche klinische und histologische Abhängigkeit der Metastase von ihrer Primär-Geschwulst. Viel näher liegt, daß das eingeschwemmte Geschwulstmaterial selber wuchert. Zum Beweis der Möglichkeit dieser metastatischen Ansiedlung lebensfähiger und teilungsfähiger Zellen haben Cohnheim und Maas einen eindrucksvollen Versuch geliefert. Sie brachten Kaninchen, Hühnern und Hunden Periostlappen durch die Vena Jugularis in die Lungenarterie. Nach Wochen entstand dort Knorpel, später Knochen, ohne daß eine Beteiligung der Gefäßwand nachzuweisen gewesen wäre. Normalerweise würden diese neu entstandenen Gewebe schnell unter dem Bilde einer reaktiven Entzündung resorbiert. Wenn aber ein Gewebe Wachstum und Vermehrung eingeschwemmter Geschwulstpartikel erlaube, könne auf ein nicht mehr physiologisches Verhalten dieses Gewebes geschlossen werden. Eine Erklärung dieses unphysiologischen Verhaltens sei z. B. in einer Altersatrophie, entzündlichen Veränderungen oder in einer gewissen Disposition dieses Gewebes zu sehen. Einzuwenden seien nur die natürlichen Abwehrkräfte des Blutes gegen die sich auf dem Transport befindlichen Geschwulstzellen. Diese Abwehrkraft verhindere sicherlich im Anfang der Geschwulsterkrankung eine metastatische Absiedlung. Wenn aber die allgemeine Widerstandsfähigkeit nach gewisser Zeit erliche, könnten die Geschwulstzellen ungehindert den Ort ihrer metastatischen Absiedlung erreichen. Eine Erklärung, die das klinische Verhalten eines Primär-Tumors erklärt, der ja immer eine bestimmte Zeit des Bestehens braucht, um zur Metastasenbildung zu führen. Somit scheint sicher zu sein, daß es sich bei Metastasen tatsächlich im Gegensatz zu Doppel-Tumoren um die Wucherung eingeschleppten Geschwulstmaterials handelt. Wiederum eine Bestätigung der Virchow'schen Zellulatheorie, die fordert, daß jede Pathologie die Pathologie der Zelle sei.

Ich komme nun zu den in der Literatur beschriebenen Arten der Metastasierung, die zur Diagnosestellung des Vorliegens eines unabhängigen Doppel-Tumors ausgeschlossen werden müssen. Wie bereits erwähnt, ist die Möglichkeit lymphogener und hämatogener Metastasierung eindeutig bewiesen. Wenn man annimmt, daß Blut und Lymphe immer in gleicher Richtung fließen, müssen dort hinein gelangte Geschwulstzellen immer den gleichen, anatomisch vorgeschriebenen Weg nehmen. Wie bereits erwähnt, ist Grundbedingung für das Haftbleiben eine niedrige Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und der Lymphe, die nur in den Kapillaren mit ihrem großen Gesamtdurchmesser gegeben ist.

Wood beobachtete die "Geburt" solcher Metastasen in einer durchsichtigen Kammer. Zunächst verklebten die Tumorzellen mit dem Kapillar-Endothel, nach wenigen Minuten bildeten sich Thromben, dann vermehrten sich die Zellen und drängten ins Gewebe hinein. Nach sechs Stunden begann die Kapillar-Aussprossung für die Ernährung der sich entwickelten Metastase. Die kritische Zeit für die Entstehung der Metastase liege zwischen dem Kleb-bleiben der Zellen und der Bildung des Fibrin-Thrombus. Die Verschleppung der in den Blutstrom eingebrochenen Geschwulst-elemente führt zur hämatogenen Metastasierung ohne Beteiligung der regionären Lymphknoten. Walther unterscheidet je nach dem Sitz des Primär-Tumors fünf spezielle Metastasierungstypen. Beim Lungentyp, in der also der Primär-Tumor in der Lunge sitzt, gelangten die Geschwulstelemente zuerst in die Peripherie des großen Kreislaufs und setzten dort Metastasen. Beim Lebertyp gehe der Weg über das rechte Herz in die Lunge mit Metastasenbildung, dann eventuell weiter wie beim Lungentyp. Das gleiche sei der Fall, wenn der Primär-Tumor in die Hohlvene eingebrochen sei, sogenannter Hohlvenentyp. Beim Pfortadertyp, beim Sitz des Primär-Tumors im Einzugsgebiet der Pfortader, kommt es zuerst zur Metastasenbildung in der Leber, dann in der Lunge und schließlich in der Körper-Peripherie. Beim Einbruch des Tumors in die Cysterna Chyli gelangten die Geschwulst-elemente über den Ductus thoracicus in den venösen Kreislauf und in die Lunge.

Andere seltene hämatogene Metastasierungsmöglichkeiten stellen die von Zahn beschriebenen paradoxen Embolien über ein offenes Foramen ovale und die von Recklinghausen beschriebenen venösen Embolien entgegen dem Blutstrom dar. Oft ist das Knochensystem bevorzugt, in dem häufig Metastasen aus Prostata, Mamma, Magen, Nebenniere und Schilddrüse zu finden sind. Borst erklärt diese Bevorzugung mit chemotaktischen Momenten. Es seien Stoffwechselsvorgänge, die für die Launenhaftigkeit der Tochtergeschwülste verantwortlich seien.

Es gibt zwei Möglichkeiten der lymphogenen Metastasierung. Entweder nehmen die Tumorzellen den Weg über die Vasa afferentia in größere Lymphstämme und gelangen schließlich in die venöse Blutbahn, oder sie wandern schon aus den regionären Lymphknoten über kleine Venen zur Hohlvene.

In beiden Fällen gelangen sie über das rechte Herz zur Lunge. Bleibt die Leber frei von Metastasen, finden sie sich jedoch in der Lunge, dann kann eine lymphogene Aussaat angenommen werden, da die in den venösen Kreislauf gelangten Zellen zuerst über das rechte Herz in die Lunge gelangen und dort wegen der geringen Strömungsgeschwindigkeit haften bleiben können.

Nach H. Walther sei eine lymphogene Metastasierung in die andere symmetrische Körperhälfte selten aber möglich, so z. B. an der Zunge, Hals, Mundboden und Kinn.

Außer diesen lymphogenen und hämatogenen werden auch andere Metastasierungsmöglichkeiten in der Literatur diskutiert, so die sogenannte Implantations-Metastasierung bzw. die gerade im HNO-Bereich vielleicht zu berücksichtigende intracanalikuläre Ausbreitung (Bronchien, Nebenhöhlen, Tube, usw.). Die Möglichkeit wird von mehreren Autoren, so Walther, Bernhard, Fischer, Willis und mehreren Pathologen meines Erachtens zu recht in Zweifel gezogen. Schon in den 1893 erschienenen Ziegel'schen Beiträgen führt der Züricher Bucher folgende Kriterien an: Es müßten von der Oberfläche primärer, natürlich aufgebrochener Karzinome, die meist an ihrer Oberfläche Platten-Epithel zeigen, lebens- und teilungsfähige Zellen losgelöst werden, müßten ohne nennenswerte Schädigung den weiten Weg zum Ort ihrer Implantation zurücklegen und dort auf dem Epithel haften und weiter wachsen, um in das Bindegewebe eindringen zu können.

Grohme weist darauf hin, daß selbst wenig differenzierte Zellen mit morphologischen Zeichen der Vitalität, auch wenn sie haften bleiben, schnell resorbiert werden und dann verschwinden. Einzelne Tumor-Elemente werden vom Respirations-Parenchym ohne besonders entzündliche Reaktionen beseitigt, indem sie durch Autolyse zerfallen. Ihre Trümmer werden resorbiert. Mehrere Zellen werden unter dem Bild einer Entzündung mit Proliferation und Riesenzellbildung, Leukozyten-Ansammlung, fibrinöser Exsudatbildung und Desquamation der Alveolar-Deckzellen beseitigt. Massive Tumorzell-Implantation führt zu einer starken unspezifischen Entzündung, die bis zur eitrigen fibrinösen Herdpneumonie gehen kann. Ein autonomes Wachstum sei nicht möglich. Auch sei es kaum denkbar, daß aus dem durch Nekrose aufgebrochenen Tumor teilungsfähig

chem Tumor teilungsfähige Zellen frei werden. Man vergleiche dies mit der Unmöglichkeit des Angehens chirurgischer Epithel-Transplantate auf einer nicht angefrischten Fläche.

Glaninger weist auf drei für die intracanalikuläre Ausbreitung nötige Voraussetzungen hin. Erstens müßte es sich um einen stenosierend wachsenden Tumor handeln, der irgendwie ein Trauma erfahre. Zweitens müßten die frei gewordenen Geschwulst-elemente eine genügende Vitalität und Teilungsfähigkeit besitzen. Drittens müßte am Ort der Implantation eine entsprechende Epithel-Schädigung vorhanden sein, die den Zellen die Möglichkeit zur Implantation gäbe.

Ich möchte mich hierzu der Ansicht Bormanns anschließen, der nur in operativen Wunden, Stichkanälen und serösen Häuten eine Implantation für möglich hält.

Man denke dabei an die Ausbreitung der Endometriose in Operationsnarben. Zum Zelltransport sei auf die sich im Magen-Darm-Kanal und Respirationstrakt befindlichen Verdauungssäfte bzw. bakterienhaltigen Schleim hingewiesen. Eine zweite unabhängige Geschwulst im gleichen Organsystem entsteht wohl, wie auch Beobachtungen von Millner zeigten, auf dem Boden einer Epithel-Alteration durch die gleiche schädliche Noxe.

Im Bereich der Möglichkeiten liegen nach Willis die sogenannten Kontakt- oder Abklatsch-Metastasen, wo aus ulcerösen Geschwülsten Gewebelemente auf die gegenüberliegende Haut oder Schleimhaut übertragen würden. Hierbei sollte man dann von Reizgeschwülsten sprechen. Hierzu gehöre z.B. der sogenannte "Kissing cancer" der Pfeifenraucher an Ober- und Unterlippe, weiterhin an Zunge, Mundschleimhaut, Stimmbändern, Achsel- und Leistenbeuge. Daß es sich dabei jedoch um echte Implantations-Metastasen ohne vorherige mechanische Schädigung des Epithels handeln soll, scheint mir sehr als zweifelhaft. Es wird wohl eher eine lymphogene Metastasierung vorliegen.

Zusammenfassend glaube ich, daß zum Ausschluß des Vorliegens einer Metastase lediglich der hämatogene und lymphogene Weg beachtet werden muß. Zusätzlich zu dieser mehr oder weniger diskontinuierlichen Ausbreitung sollte auf kontinuierliche submuköse lymphatische Ausbreitung geachtet werden. Dabei ist die Feststellung, ob ein Primär-Tumor makroskopisch und auch mikroskopisch im Gesunden entfernt worden ist, von entscheidender Bedeutung. Zum Ausschluß herkömmlicher Metastasierung ist auf das Lymphabflußgebiet des betreffenden Tumors und auf die bestimmte Affinität des Tumors zur Metastasierung in bestimmte Organe, oft den gleichen Funktionen, zu achten.

E

Ehe ich nun auf die mutmaßlichen Ursachen der Doppel-Tumor-Bildung eingehe, seien einige Bemerkungen über die Häufigkeit der Doppel-Karzinome eingefügt. Die Literaturangaben hierüber differieren beträchtlich. Das liegt zum Teil an dem unterschiedlichen und teils zahlenmäßig ungenügenden Untersuchungsmaterial, an der Schwierigkeit der Erkennung von Doppel-Tumoren sprechen soll. Erwähnt sei die Möglichkeit, daß der Ort, an dem sich die Metastase entwickelt, die histologische Struktur der Metastase im Sinne des "Genius loci" beeinflussen kann, was zu einer Ver- kennung der geweblichen Abhängigkeit von der Primär-Geschwulst führen kann. So kommt es zu einer hohen Prozent-Angabe von Doppel-Tumoren, wenn man nicht genau alle Möglichkeiten des Vorliegens einer Metastase ausschließt. Andererseits führt natürlich die Anwendung allzu strenger Kriterien zur Ver- kennung echter, primär multipler Geschwülste. Im einzelnen sei auf das oben bei den Kriterien für Doppel-Tumoren Gesagte verwiesen. Weiterhin sind genaue Anamnesen und Nachuntersuchungen beim Vorliegen eines Tumors nötig, die sich manchmal über viele Jahre erstrecken müssen, da Doppel-Tumoren und auch Rezidive noch nach vielen Jahren möglich sind. Am Rande sei auf die Fragestellung E. Bauer's und Hamperl's hingewiesen, ob ein Tumor nur durch Teilung von Tumorzellen wachsen könne, oder auch apositionelle maligne Umwandlung benachbarten Gewebes möglich sei.

Letzteres habe nie beobachtet werden können. So bleibe die Frage, ob ein sichbares Karzinom aus einer einzigen, maligne entarteten entstehe, oder ob es sich um multiple Karzinomherde in unmittelbaren Tumor zusammenflößen; ob die Tumorentstehung uni- oder multiloculär sei, also von den sogenannten Karzinom-Feldern ausgehe, Letzteres wird von mehreren angelsächsischen Forschern wie Slaughter, Indge und anderen angenommen. Von dieser Anschauung ist es nicht weit zu sagen, daß letzten Endes bei jedem Tumor um eine primär multiple Geschwulst handelt. Bei echten Doppel-Tumoren handelt es sich jedoch um eine makroskopische und nicht nur mikroskopische Trennung. Diese multiloculäre Entstehungstheorie könnte so manches Lokalrezidiv als echte, primär multiple Geschwulst ausweisen.

Auch sei auf den teilweise schwer zu entscheidenden, jedoch gar nicht so seltenen Fall des gleichzeitigen Ösophagus- und Tracheobronchial-Karzinom hingewiesen, zwischen denen eine Fistel besteht. Handelt es sich nun um den sekundär erfolgten Durchbruch zweier primärer Geschwülste oder ist das zweite Karzinom erst durch direkte Überwucherung entstanden? Hierzu untersuchte Neuberger 301 Fälle von autopsisch und histologisch gesicherten Ösophagus-Karzinomen. Er fand 12 Fälle (4%) mit Fistelbildung in den Tracheobronchialbaum. Davon befanden sich elf im zweiten Drittel des Ösophagus, eins an der Grenze vom ersten zum zweiten Drittel. Die Erklärung hierfür liege in der massiven Lymphknoten-Ansammlung in beiden Tracheobronchialwinkel und unterhalb der Bifurcation, also einer sicheren Metastasierung. Von 90 Karzinomen dieser Gegend führten also zwölf (12%) zur Fistelbildung. Es sei aber auch die eines zweiten, oft histologisch unterschiedlichen Primär-Tumors in der Trachea oder in den Bronchien mit sekundärer Fistelbildung möglich. Diese täuschten dann eine krebsige Komplikation vor. Hiervon fand er vier Fälle (1%). Für echten Zweit-Tumor spreche die Filstelbildung im oberen Drittel des Ösophagus und die häufig unterschiedliche Histologie. Ausserdem sei nach erfolgtem Durchbruch ein pilzartiges, endobronchiales Fortwachsen ausgesprochen selten. Weitere differenzialdiagnostische Anhaltspunkte hierzu geben ausgedehnte Untersuchungen Salzers und Wenzels. An resezierten Präparaten stellten sie fest, daß primäre, zentrale Bronchial-Karzinome in den Segment-Bronchi nahe des Abganges der Lappen-Bronchi entstehen. Auch konnte Neuberger niemals eine Beziehung zu den Segment-Bronchi feststellen. Nur indirekte Beziehung sei möglich, nach dem das Ösophagus-Karzinom die Lunge infiltrierte, und von dort aus dann die Verbindung zum Segment-Bronchus hergestellt worden sei.

Wenn also bei ursprünglich vorhandenem Doppel-Tumor der Lunge und des Ösophagus schon die Hauptbronchi infiziert seien, lasse sich die unabhängige Entstehung nicht mehr nachweisen. Hier liege dann der seltene Fall vor, daß ein primäres Karzinom von einer zweiten primären Geschwulst durchwachsen würde. Weiter sei darauf hingewiesen, daß primäre Schleimhaut-Karzinome häufig ulcerieren, unscharf begrenzt sind, deutlich infiltrierend wachsen und starke entzündliche Reaktionen zeigen, während Metastasen eine mehr oder weniger scharfe Begrenzung aufweisen. (Vyslonzil).

Nun seien einige Prozentangaben in der Literatur über Doppel-Tumoren gegeben, um Aussagen darüber machen zu können, ob sie häufiger sind, als es nach der Statistik zu erwarten ist, oder ob sie in ihrer Häufigkeit einem reinen zufälligen Befall eines Organismus mit zwei Tumoren entsprechen.

<u>Autor</u>		<u>Karzinome</u>	<u>Doppel-Ka.</u>
Harbitz	1912:	3. 613	2, 8%
Puhr	1927:	6. 718	3, 25%
Warren, Gates	1932:	1. 269	3, 8%
Schreiner, Wehr	1934:	11. 212	2, 7%
Regand	1936:	1. 009	0, 9%
König	1939:	720	1, 4%
Lombard, Warren	1943:	1. 990	5, 9%
Hellendall	1943:	685	4, 33%
Warren, Ehrenreich	1944:	3. 907	6, 0%
Lentz	1947:	1. 473	1, 8%
Springorum	1949:	4. 920	1, 1%
Gorianowan, Schabad	1949:	1. 457	1, 9%
Mayo-Klinik	1949:	37. 580	5, 1%
Wallace	1950:	3. 006	4, 46%
Descuide	1950:	13. 261	2, 3%

Läßt man die beiden höchsten und niedrigsten Angaben außer acht, kommt man auf einen Schnitt von 3,07%. Bei der von der Mayo-Klinik angegebenen Zahlen konnte die Diagnose eines echten Doppel-Tumors durch verschiedene geweblich-histologische Bauart der Tumoren bei 1.049 Fällen (2,8%) gesichert werden.

Albrecht, der bei jeder fünften Section eine bösartige Geschwulst feststellte, fand 3,28% Doppel-Tumoren, dabei waren 8,3% der Doppel-Tumoren mit anderen Fehl- oder Mißbildungen verknüpft.

Springorum weist jedoch darauf hin, wie wichtig es ist, die Heilungsaussichten der Tumoren zu berücksichtigen. Um so größer diese sei, um so größer sei auch die Chance, daß ein Tumorpatient einen zweiten Tumor bekomme. 1906 betrug die Rezidivlosigkeit bei Magenresezierten 6%, 1932 betrug die Sechsjahresheilung 10,6% (von Estabrook durch Nachuntersuchung von 1.802 Karzinom-Patienten festgestellt). 1936 betrug nach Fischer die Sechsjahresheilung 17,4%, 1949 nach Baur bereits 17,9%.

Durch diese Therapie-Erfolge ist bereits ein Teil des Anstiegs der Doppel-Tumoren in heutiger Zeit erklärt. Rössle verlangt eine noch genauere kritische Betrachtung der Doppel-Tumor-Prozentangaben. Er verlangt die getrennte Betrachtung eines jeden Dezeniums. Als Beispiel seien seine Angaben über das dritte Dezenium angegeben. Er fand unter 5.012 Sezierten 17 Karzinome. Um hieraus die Chance auszurechnen, mit der jede Person ein zweites Karzinom bekommen kann, gibt er folgende Berechnung: $\frac{17 \times 17}{5.012}$ vorausgesetzt, der Patient überlebte

diese zehn Jahre. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Karzinom-träger dieses Dezeniums beträgt jedoch nur 1,5 Jahre. Somit errechnet sich nach ihm die statistisch zu erwartende Zahl der Doppel-Karzinom-Träger aus der Formel $\frac{17 \times 17}{5.012} \times \frac{1,5}{10}$. Diese

Rechnung macht Rössle getrennt für jedes Dezenium und kommt dabei zu einer recht guten Übereinstimmung der tatsächlichen Zahl der Doppel-Tumoren mit der statistisch erwarteten. Er gibt jedoch selber zu, daß, um genaue Aussagen machen zu können, ein weit größeres Material, als er besaß, nötig sei.

Betrachtet man den ungefähren Durchschnitt der oben angegebenen Zahlen (3,0%), so möchte ich annehmen, daß allgemein gesehen diese Zahl mit der statistisch erwarteten etwa übereinstimmt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen des von Grunt und Straus durchgeführten Tierversuchen.

Sie beobachteten 1.100 weibliche Kaninchen, von denen innerhalb 17 Jahren 234 (21,2%) Geschwulstträger wurden, darunter 52 (3,5%) Doppel-Tumoren. Mit Transplantationsversuchen konnten sie feststellen, daß eine Geschwulst die Entwicklung einer anderen nicht hindert, manchmal sogar fördert.

Somit ist es ein gefährlicher Irrtum anzunehmen, wer einmal einen Tumor hatte und geheilt worden ist, sei nun gegen einen neuen Tumorbefall immun. Diese Immunität wurde früher von einigen Autoren angeführt und damit erklärt, daß der erste Tumor, vergleichlich einer Infektionskrankheit, die Bildung von Abwehrkörpern hervorruft, die eine zweite Erkrankung verhindere.

Andererseits schlieÙe ich mich der Meinung Schusters an, der bei einem Untersuchungsmaterial von 3.030 Karzinom-Trägern feststellte, daß nicht systematisierte Doppel-Tumoren nicht häufiger sind, als es ein reiner Zufall erklärt, somit keine allgemeine Geschwulst-Disposition vorhanden sein kann. Eine gewisse Häufung bestimmter systematisierter Doppel-Tumoren scheint jedoch vorzuliegen. Dabei wird es sich wohl um die gleichartige Schädigung eines ganzen Organsystems handeln, entweder durch exogene oder endogene Systemdisposition. Näheres hierzu später unter dem Abschnitt über die von Doppel-Tumoren bevorzugten Systeme. Erwähnen möchte ich auch die Tatsache, daß bestimmte, häufig wiederkehrende Tumor-Kombinationen festzustellen sind. Zum Beispiel der Befall eines häufig von Tumoren heimgesuchten Organs mit einem selten heimgesuchten. Virchow's Lehre, wonach an Orten, an denen oft Tumoren vorkommen, selten Metastasen sind, trifft wohl auch auf die Doppel-Tumoren zu. Dies bildet unter Umständen ein differentialdiagnostisch wichtiges Kriterium zur Abgrenzung von Metastasen.

F

Um Doppel-Tumoren richtig beurteilen zu können, ist es nötig, diese einzuteilen. Eine große Einteilung ist die Trennung von gutartigen, bösartigen und kombiniert gut- und bösartigen Doppel-Tumoren. Hierzu ist zu sagen, daß multiple gutartige weitaus häufiger als bösartige sind. Es sei nur an die multiplen Naevi, Neurofibrome, Exostasen, Enchondrosen, Angiome, Lipome, Atherome und die Hippel- Lindau'sche Erkrankung erinnert, die alle zum großen Teil auf Bildungsfehlern beruhen. Hier sollen nur die malignen multiplen Tumoren interessieren. Ueberberg und El - Nawab unterscheiden örtlich multiple Tumoren des gleichen Organs von Tumoren unterschiedlicher Organe, als Sonderfall die symmetrisch korrespondierende Multiplizität. Jonkhoe und Votguenne bringen eine nützliche Einteilung mit gleichzeitig Angabe der prozentualen Verteilung.

Weiterhin können die Doppel-Tumoren nach der Zeit ihres Auftretens in gleichzeitig, kurz nacheinander oder in großem Abstand von einander entstandene eingeteilt werden. Eine nach der Histologie der beiden Tumoren vorgenommene Einteilung gibt Neprachin:

Histologisch gleichartige Doppel-Tumoren

226 Ca.	gleiches Organ: 18 Fälle verschiedene ": 133 "
11 Sa.	gleiches Organ: 8 Fälle verschiedene ": 3 "

Histologisch unterschiedliche Doppel-Tumoren

122 Ca.	gleiches Organ: 18 Fälle verschiedene ": 104 "
111 Ca.+Sa.	gleiches Organ: 63 Fälle

Die Ursache für nicht systematisierte Doppel-Ca.- Bildung, die wohl rein zufällig sind, entspricht der Ursache einfacher Krebsentstehung. Welche Ursachen liegen jedoch der System-Doppel-Bildung zu Grunde?

Hier ist es nicht einzusehen, daß der zweite Tumor so oft zufällig im gleichen Organsystem entstehen sollte. Ist es nicht naheliegend, daß in manchen Fällen der erste Tumor nur die erste Manifestation einer das ganze System befallenen Karzinom-Krankheit darstellt? So berichtet Tomaseto von einer 61 Jahre alten Patientin mit einem nicht infiltrierend wachsenden M. Bowen der Zunge und einem gleichzeitigen Lungen-Karzinom. Entweder habe es sich dabei um einen im ganzen Atmungstrakt vorhandenen M. Bowen als Präcancerose gehandelt, der in der Lunge entartet sei, oder es seien zwei unabhängige Erkrankungen gewesen durch gleiche Noxe hervorgerufen. Meiner Ansicht nach wird irgendeine exogene Schädlichkeit einen chronischen Reiz auf das ganze System ausgeübt haben, die über eine Präcancerose zu erst in der Lunge zur bösartigen Entartung geführt hat. Von vielen ähnlich lautenden Erklärungen in der Literatur seien hier die Beobachtungen von Fini und Storchi wiedergegeben. Bei 110 einseitigen Kehlkopf-Karzinomen fanden sei 16 mal anderweitige Epithel-Alteration, darunter 5 mal histologisch bereits als Karzinom zu bezeichnende Alteration, zweimal ausgedehnte Leukoplakien, in den restlichen Fällen Veränderungen, die den Verdacht auf bereits beginnende Karzinom-Entartung an verschiedenen Stellen nahelegten.

Friedrichs beobachtete neben bestehenden Lungen Karzinomen ausgedehnte oder circumscribed Gewebsschäden, vor allem bei einigen Berufserkrankungen. Bei Asbest-Karzinomen diffuse Fibrose, beim Schneeberger Lungen-Karzinom Anthrakosilikose. Hierbei liegt der Gedanke nahe, daß durch örtliches Versiegen der normalen Abwehrkräfte bisher im Stadium der Cancerisierung steckengebliebene Karzinom-Keime in die Tumor-Phase übergeführt werden.

Auch Lindberg beobachtete neben makroskopisch sichtbaren Tumoren sogenannte Mikro-Karzinome, die bei Zusammenbruch der Abwehrlage zum Tiefenwachstum übergehen. Weiter sei auf das unten über die Feldcancerisierung Gesagte hingewiesen.

Dargent und Colon fanden vier Fälle mit gleichzeitigem Befall von Hypopharynx und den Harnwegen. In allen Fällen lag starker Nikotin- und Alkoholabusus vor. Es habe sich bei diesen Fällen um die Einwirkung der gleichen Schädlichkeit am Anfang des Speisewegs und an einem Ausführungssystem gehandelt. Hierzu sei auf R. F. Müller hingewiesen, der es für die Lokalisation für entscheidend hält, wie die in den Körper eingedrungene Noxe sich verteilt. Wo der Sättigungsgrad mit Cancerogen zuerst erreicht sei, komme es zur Tumor-Bildung. Birmeyer stellte an Untersuchungen im HNO-Bereich auch bei Nicht-Karzinom-Trägern Epithel-Veränderungen durch schädliche, inhalierte Noxen fest, wobei die stärksten Veränderungen oberhalb der Stimmritze lagen, subglottisch etwas weniger waren, im Sinus Morgagni, der einer direkten Einwirkung entzogen ist, konnte sich das normale Zylinder-Epithel am längsten halten.

Je stärker die Inhalationsbelastung, um so größer die Fortschreitungstendenz des Platten-Epithels. Er verglich die Stellen vermehrter Beanspruchung durch inhalierter flüssige oder feste Teilchen mit der Häufigkeit der Karzinom-Entstehung und stellte auffallende Übereinstimmung fest. Auch fanden sie in 73% das Karzinom auf der Kehlkopfseite, wo auch die bessere Nasendurchgängigkeit war. Daran, daß als Schädlichkeit für Atmungs- und Verdauungstrakt der Tabak mit seinen Teesubstanzen und der Alkohol eine Bedeutung haben, ist zweifellos bewiesen.

Vincent und Manietta fanden unter 92% der Karzinom-Träger in Mund, Pharynx und Larynx starken Alkoholgenuß, 85% rauchten mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Von diesen starken Rauchern hatten 7,5% einen Doppel-Tumor, eine Zahl, die weit über die sonst vorliegende Häufigkeit der Doppel-Tumoren hinausgeht. Sie stellen auch den durch Alkohol bedingten Leberschaden zur Diskussion, eventuell über eine Störung der Vitaminsynthese und des Metallstoffwechsels. Ein weiterer Beleg für die cancerogene Wirkung von Teersubstanzen stelle der Fall eines Gaswerkarbeiters dar, der über 20 Jahre Kohlenstaub und Steinkohlenteer ausgesetzt war. Er erkrankte zunächst an einem Platten-Epithel-Karzinom eines Fingers, drei Jahre später an einem Adeno-Karzinom des Magens.

Sanghui und Rao untersuchten 1.460 Karzinom-Kranke. Von diesen bekamen Tabakkauer vorwiegend Karzinome im Mundhöhlenbereich, bei zusätzlicher Rauchinhalation Hypopharynx-Karzinome. Bei alleiniger Inhalation waren Kehlkopf- Lungen- und Speiseröhren-Karzinome überwiegend.

Blümlein fand bei 95,5% der Kehlkopf-Karzinom-Träger starke und stärkste Raucher mit gewohnheitsmäßigen Lungenzügen, dagegen seien mindestens 18% der gesamten Bevölkerung Nichtraucher. Nur 0,8% der Kehlkopf-Karzinom-Träger hatten angeblich niemals geraucht. Auf der Suche nach weiteren Schädlichkeiten stellte er fest, daß von 288 männlichen Kehlkopf-Karzinom-Trägern 48 beruflich starker Hitzeeinwirkung und 254 Patienten erheblicher Staubinhalation ausgesetzt waren. Häufig genannte andere äußere Schädlichkeiten, die die Karzinombildung, vor allem auch die Doppel-Karzinom-Bildung fördern, wie Paraffine, Benzol, Arsen, bestimmte Farben, Nickel, Asbest, radioaktive und ultraviolette Strahlen, wurden u. a. durch die Bevorzugung bestimmter Berufe für diese Erkrankung der Atemwege festgestellt. Weiterhin sei auf die multiplen Karzinome der Haut auf dem Boden einer durch UV-Bestrahlung bedingten Landmanns- und Seemannshaut hingewiesen. In beiden Fällen handelt es sich um generalisierte Präcancerosen. Auch die multiplen Urogenital-Karzinome der Anilinarbeiter sind auf generalisierte Systemschädigung durch das Anilin zurückzuführen. Bei ihnen sind auch oft Lungen und Magen Tumorsitz. Am Rande sei der Fall eines Doppel-Tumors bei einem Patienten nach einer Thorotrast-Arteriographie beider Femoralarterien erwähnt. Durch die enge topische Beziehung zum massiven Thorotrast-Depot in den Lymphknoten entlang des Pankreas und der Leberpforte mit ihrer dauernden Aussendung von Beta-Strahlen kam es zum Pankreaskopf-Karzinom und etwas später zu einem alveolären Karzinom der Niere.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß äußere Schädlichkeiten für die Karzinom-Entstehung bestimmter Systeme verantwortlich sind, ist es leicht einzusehen, daß diese Schädlichkeit ein System mehr oder weniger ganz befällt und zu echten Doppel-Tumoren führen kann.

Lorenzetti und Fuchs glaubten, daß der erste Tumor im Sinne eines Induktions-Phänomens die Entstehung des zweiten provozieren könne, eventuell über eine durch den ersten Tumor bedingten Fibrogenopenie, die Eingleisigkeit des Stickstoff-Stoffwechsels oder eine Veränderung des Blut-Chemismus, die zu einem Verlust der für ein geordnetes Wachstum nötigen regulatorischen Einflüsse führen könnten. Mir scheint eventuell ein cancerogener Einfluss durch die Therapie des ersten Tumors möglich, (Röntgen- und Radiumstrahlen, Zytostatika), wenn nach der Behandlung ein Tumor eines anderen Organs auftritt.

So führt Docherty den Fall eines Lymphangio-Sarkoms nach einer Mamma-Operation mit nachfolgender Bestrahlung mit Radioisotopen auf die hierdurch bedingte Lymphstauung zurück.

Fuchs sagt, daß bei vorhandener Tumor-Disposition eine krankhafte Neigung bestehe, auf cancerogene Reize zu reagieren, was dann leicht zu einer Mehrfacherkrankung führen könne.

Auch Albrecht maß der angeborenen Disposition eine gewisse Rolle zu, weil er bei 8,3% der Doppel-Karzinom-Träger andere Mißbildungen feststellte und daraus auf eine Minderwertigkeit bestimmter Gewebe schließt.

Zusammenfassend möchte ich sagen, daß die Ursache der System-Karzinome in einer durch äußere Schädlichkeit bedingte Epithel-Alteration besteht, die dann zur gleichen Zeit oder nacheinander zu malignen Geschwülsten entartet. Sicherlich reagiert nicht jeder Organismus auf eine äußere Schädlichkeit in der gleichen Stärke, was auf das Vorhandensein bestimmter Abwehrkräfte schließen läßt.

H

Die Frage, ob eine geschlechtliche Differenz in der Zahl der Doppel-Tumoren besonders der systematisierten besteht, ist dahingehend zu beantworten, daß es lediglich auf die Stärke der Schädlichkeitseinwirkung ankommt. Wie auch von Blümlein bestätigt wird, würden sicherlich ebensoviel Frauen wie Männer an Doppel-Karzinomen des Atmungstraktes erkranken, wenn sie ebenso starke Raucher wie die Männer wären.

Ob Erblichkeit eine Rolle bei der Entstehung von Doppel-Tumoren spielt, müßten Untersuchungen an ein- und zweieiigen Zwillingen ergeben.

Mange und Harvald konnten hierbei keinen so signifikanten Unterschied feststellen, der auf eine größere Bedeutung genetischer Faktoren für die Entwicklung von Doppel-Tumoren schließen ließe. Dagegen konnte Schönbauer eine Häufung bei Geschwistern feststellen. Bei 1.313 Karzinom-Kranken untersuchte er die Familien. Dabei standen 2.229 gesunde Kinder 3.016 Karzinom-Kranke gegenüber, also 57,7%.

Diese Angaben scheinen mir zu hoch zu sein. Ich konnte auch keine weiteren ähnlichen Angaben in der Literatur finden. Eine gewisse Familienhäufung scheint jedoch vorhanden zu sein. Hierzu sei auf den von mir später beschriebenen Fall hingewiesen, wo innerhalb eines Jahres bei Vater und Sohn ein Kehlkopf-Karzinom auftrat.

Zum Alter bei der zweiten Tumor Erkrankung seien folgende Durchschnittsangaben erwähnt:

Owen 62,1 Jahre, Gates 61,8 Jahre, Hanton 62,6 Jahre, Ziegler 63,2 Jahre.

Grundsätzlich kann jedoch ein Mensch jeden Alters von Doppel-Karzinomen befallen werden.

I

Ich komme nun zu den Doppel-Tumoren im HNO-Bereich. In diesem System läßt sich besonders gut die Ursache ihrer Entstehung durch Einwirkung äußerer Reize und die Notwendigkeit genauester klinischer und anamnestischer Beobachtungen eines Tumor-Trägers zeigen. Es sei nur auf die Frage, wie weit die Radikalität bei einer Operation gehen muß, hingewiesen. Auch stellt die etwa vorhandene systematisierte Epithel-Alteration die Notwendigkeit dar, die Einwirkung der Schädlichkeit abzustellen, zumindest entsprechend einzuschränken, um eine ausreichende Sicherheit vor erneuter Geschwulstbildung zu geben.

Die statistischen Angaben über das Kehlkopf-Karzinom schwanken zwischen 1-8% aller Karzinome. Metastasen im Kehlkopf sind äußerst selten. Dussa konnte viermal bei bestehendem Nieren-Karzinom eine Metastase im Kehlkopf feststellen.

Longhead fand in einem Zeitraum von 35 Jahren nur fünf metastatische Kehlkopf-Karzinome, zweimal von einem Hypernephrom, dreimal waren es Melanome; beides Tumoren, die ausgesprochen stark metastasieren und sicherlich auch in mehreren anderen Organen zu erkennen sind. Ähnliches trifft auch auf den Ösophagus zu. Andererseits ist beiden die Eigenschaft eigen, oft infiltrierend in die Umgebung zu wachsen. Angesichts der geringen Streuungstendenz und der seltenen Absiedlung anderer Organe in diesen Bereich sollte man immer an das Vorliegen eines Doppel-Tumors denken, wenn zwei oder mehr Tumoren in Erscheinung treten.

Auch wenn sicherlich eine gewisse individuelle Krebsdisposition vorhanden ist - es bekommt nicht jeder, der sich genügend Cancerogenen ausgesetzt hat, ein Karzinom - so scheint sicher zu sein, daß eben dieser chronische Reiz die Ursache für die Karzinom-Entstehung und vor allem auch für die Entstehung von System-Doppel-Tumoren im HNO-Bereich ist.

Aragno und Sartores beschrieben den Fall eines 64 Jahre alten Mannes, mit einem Karzinom des rechten Stimmbandes, bei dem 6 Jahre später ein Karzinom des weichen Gaumens eintrat.

Zwei Jahr später, nach erfolgter klinischer Heilung, trat ein Karzinom des linken Stimmbandes auf. Alles Platten-Epithel-Karzinome, in deren Umgebung eindeutig weitere Epithel-Veränderungen wie Dyskeratose, Akanthose und Neigung zu atypischer Proliferation nachgewiesen werden konnte. Diese faßten sie unter den Begriff des "Karzinoma in situ" zusammen. Sie würden an verschiedenen Stellen zu einer bestimmten Zeit zu bösartigem Wachstum aktiviert. Um das Überwiegen exogener Einwirkung über die innere Karzinombereitschaft zu beweisen, müßte sich eine Übereinstimmung zwischen den Orten des Lieblingssitzes der Tumoren und der stärksten Inhalationsbelastung finden lassen. Hierzu machte Hilding einen eindrucksvollen Versuch. An eben Verstorbenen, deren Flimmerstrom noch intakt war, stellte er mittels Tusche den Schleimstrom dar. Bei der unterschiedlich großen Oberfläche, im Bereich der Bronchioli mehrere Quartratmeter, in der Luftröhre nur 50 qmm, ist es einleuchtend, daß für den Schleimstrom mehrere Engen auftreten, in deren Bereich eine konzentrierte und länger andauernde Einwirkung der in dem Schleimstrom befindlichen Substanzen (in dem Versuch Tusche, Teerprodukte beim Raucher) auf die Oberfläche stattfindet. Diese Stellen beobachtete er einmal dort, wo der Schleimteppich in der Mitte durch die Bronchialsepten geteilt wird und Wirbelbildung auftrat. Weiter dort, wo sich die Schleimstraßen zweier Bronchien treffen, und natürlich an den Stimmbändern. An diesen Stellen der stärksten Einwirkung finden sich auch tatsächlich die Lieblingssitze der Tumoren. Nach Blümlein erklärt sich die Bevorzugung der Stimmbänder zusätzlich noch mit der großen funktionellen Belastung. Auch besitzen sie an ihrem freien Rand nur einen dünnen Platten-Epithel-Überzug als Schutz, wodurch nach geringer Läsion eine Teereinwirkung auf die Keimschicht des Epithels ermöglicht wird.

Nun komme ich zur Wiedergabe einiger der in der Literatur zahlreich mitgeteilten Doppel-Tumoren, wie sie bei R. F. Müller angegeben sind. Es handelte sich um ein Platten-Epithel-Karzinom der Zunge mit regionären Lymphknoten-Metastasen; bei der Sectio fand sich zudem ein Lungen-Tumor ohne Bronchus-Beteiligung, der sich histologisch als Rundzellen-Karzinom erwies. In seinem Zentrum lag eine Platten-Epithel-Karzinom-Metastase des Zungen-Karzinoms. Hierbei kann meines Erachtens tatsächlich der seltene Fall einer Metastase in einem Primär-Tumor vorliegen. Bei einem weiteren Fall eines System-Doppel-Karzinoms handelte es sich um ein Adeno-Karzinom des Pylorus mit einem Platten-Epithel-Karzinom des Oesophagus. Auch hier unterschiedliche Histologie, die für unabhängige Doppel-Tumoren spricht; als System-Karzinome wohl Ausdruck gleicher exogener Schädigung.

Drei seiner beobachteten nicht systematisierten Fälle seien noch kurz angefügt. Ein 80 Jahre alter Patient erkrankte an einem Platten-Epithel-Karzinom der Prostata und gleichzeitig an einem Adeno-Karzinom der Cardia ohne Lymphknotenbeteiligung.

Bei einem 49 Jahre alten Patienten fand sich ein Adeno-Karzinom des Colon und ein Basalzell-Karzinom der Haut der Leisten-gegend. Bei einer 51 Jahre alten Patientin lag ein anaplastisches, kleinzelliges Magen-Karzinom vor mit Durchbruch in Pankreas und Pfortader und Metastasen in peri- und epigastrischen Lymphknoten; außerdem bestand ein Basalzell-Karzinom der Cervix. Alles drei Fälle eines wohl rein zufälligen Doppel-Tumor-Befalls.

K

Es gibt noch andere Systeme, die bevorzugt von Doppel-Tumoren befallen werden. Ein besonders hoher Prozentsatz findet sich im gynäkologischen Bereich. Die umfassendsten Untersuchungen hierzu unternahm Huber. Er stellte fest, daß die Verteilung der einzelnen Tumor-Kombinationen Zahlenwerte ergeben, die sich keineswegs ausschließlich durch Zufall erklären lassen. Wären es Zufälligkeiten, müßten die einzelnen Tumor-Kombinationen in ihrer Häufigkeit proportional der Summe der verschiedenen Organ-Karzinome sein; die häufigsten Organ-Karzinome müßten somit auch in der Kombination überwiegen. Er fand jedoch eine Häufigkeit von intragenitalen Doppel-Tumoren, die alle anderen Kombinationen um mehr als das Doppelte übertraf. Die häufigsten Lokalisationen der Doppel-Tumoren waren Ovar, Corpus und Tubenwand, während bei den einfachen Genital-Tumoren das Collum weit überwog. Er stellte das Collum-Karzinom zusammen mit dem der Vulva und Vagina als Reiz-Karzinome den System-Karzinomen (Corpus, Tube, Ovar) entgegen. Er bringt die häufige Bildung von diesen Doppel-System-Karzinomen in ursächlichen Zusammenhang mit dem entwicklungsgeschichtlich bedingten Bau der weiblichen inneren Genitale (Müllersche Gänge).

Weiter könne die Endometriose, papilläre Cysten und eine veränderte Tubenschleimhaut bildungsfördernd wirken. Der auslösende Reiz müsse dann von einem das ganze innere Genitale beeinflussendem Stoff ausgehen. Hierzu komme besonders das Follikelhormon in Frage, das ja den zyklisch ablaufenden Gewebsumbau dieser Regionen wie Proliferations- und Sekretionsphase bedingt. Anders ist wohl die Ursache der Karzinome des äußeren Genitale. Dort scheint in erster Linie die durch Hormonausfall bedingte Kraurosis in Frage zu kommen. Somit ist erklärt, warum praktisch nie der kombinierte Befall des äußeren und inneren Genitale vorkommt. Bei den an sich seltenen Doppel-Tumoren intra- und extra genital gelegen werde jedoch häufiger die Kombination inneres Genitale mit der Mamma beobachtet. Eventuell sollte die Mamma mit in den Genital-Bereich eingeschlossen werden, da auch sie ja relativ stark der Beeinflussung der Sexualhormone ausgesetzt sei.

Insgesamt fand er unter 4.078 Genital-Karzinomen 199 Doppel-Karzinome (4,8%). Davon lagen beide Tumoren bei 136 Fällen im Genitale. 36 mal lag die Kombination von genitalen und extra-genitalen Tumoren vor, wobei 22 mal die Mamma betroffen war.

L

Ein weiteres häufiges System für Doppel-Tumoren ist der Magen-Darm-Trakt. Bacon und Tavenner stellten bis 1948 bei 1.112 Karzinomen des Colon, Rectum und Anus 83 mal Doppel-Tumoren (7,5%) fest. Zwischen 1948 und 1951 unter 312 Karzinomen 10,8% Doppel-Tumoren. Besonders diese Arbeiten verdienen Beachtung, da sie alle Fälle von Doppel-Karzinomen histologisch untersuchten. Auch berücksichtigten sie maligne entartete Dickdarmpolypen nicht. Weitere Angaben seien tabellarisch angeführt:

<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Karzinome</u>	<u>Doppel-Tu.</u>	
Docherty + Wangs	1948	4.400	132	3,0%
Bersch + Berger	1945	344	16	4,6%
Brindley + Rice	1938	1.090	51	4,7%
Broders + Phillips	1952	411	23	5,5%
Warren + Ehrenreich	1954	144	10	6,8%
Mayo + Schlicke	1942	334	27	8,4%
Bacon + Tavenner	1948	1.112	83	7,5%
" "	1951	312	34	10,8%
Bei Wegfall des kleinsten und größten Wertes:		3.435	210	Durchschnittliche Prozentzahl: 6,25%

Diese Werte der Doppel-Karzinome des Darmes übertreffen eindeutig die statistisch erwartete Zahl. Verzichtet man hierbei auf eine Section, wird sicherlich eine niedrigere Zahl herauskommen, da es oft wegen der gleichen Systematik schwer festzustellen ist, ob ein oder mehr Darm-Tumoren vorliegen, übrigenfalls ist dies eine Entscheidung, die für eventuell operatives Vorgehen von größter Bedeutung ist. Selbstverständlich muß besonders eine submuköse Ausbreitung des ersten Tumors neben den anderen Metastasierungsmöglichkeiten ausgeschlossen werden.

Ursächlich für die Doppel-Tumor-Bildung kommt wiederum eine systematisierte Schleimhautschädigung durch exogene Noxen in Frage. Gsell und Löffler fanden bei 65% der Männer und 45% der Frauen chronischen Alkoholabusus. Nur 5,3% waren Nichtraucher. Außerdem führen sie die Polyposis als Präcancerose an.

Ein letzteres, häufig erwähntes System mit Doppel-Tumoren ist die Haut.

Nach Schreiner und Bernard handelt es sich dabei meist um Basalzell-Karzinome. Der häufige Befall mit Doppel-Karzinomen läßt sich dadurch erklären, daß die Haut mannigfachen Reizen ausgesetzt ist. Man denke an die häufig vorkommenden generalisierten Präcancerosen wie Lands- und Seemannshaut, M. Bowen, Lupus vulgaris etc.

N

Zum Abschluß des theoretischen Teiles sei die Verteilung der Doppel-Karzinome gegeben:

(Moertel, Docherty und Baggenston):

Haut: 6 - 16%, Mundhöhle: 8,7%, Lippen: 6,3%, Larynx-Pharynx-Osophagus: 1,6%, Magen: 2,2%, Dünndarm: 19,7%, Colon und Rectum: 4,3%, Harnwege=Blase: 19%, Becken: 7,4%, weibliches äußeres Genitale: 1,1% - 19,7% (sehr unklare Angaben), inneres weibliches Genitale: 3,7%, Hoden: 2,2%, Nier: 4,5%.

Zusammenfassend sei über die Ursachen für die Bevorzugung bestimmter Systeme für Doppel-Tumoren folgendes gesagt: Sicherlich spielt eine Neigung zur Tumorbildung in einem System die entscheidende Rolle, die meistens exogenen, seltener endogenen Ursprungs zu sein scheint. Zu irgend einer Zeit kommt es dann bei Nachlassen der körperlichen Abwehrkräfte an besonders alterierten Stellen zur Doppel-Tumor-Bildung. Eine erbliche Krebsbelastung scheint in geringem Maße vorhanden zu sein.

Abschließend sei eine kleine Kasuistik selber gefundener Fälle im HNO-Bereich gegeben.

KASUISTIK

Männl. Pat., 52 Jahre alt, kaufm. Angestellter

Anamnese:

Seit 4 Jahren rezidivierende Heiserkeit. Vor 3,5 Wochen auswärts deswegen Kieferhöhlen-Operation bds. PE vom Kehlkopf angeblich negativ.

Nicotin: seit 24. Lebensjahr 20-25 Zigaretten pro Tag.

Alkohol: mäßig

Aufnahme: 21.7.1965. Guter AZ, EZ, Herz und Lunge o.B. Ohren, Nase, NRR frei, Hals: re. Kirsch kern großer Tumor, verschieblich, schmerzlos.

Kehlkopf: re. in direkter Laryngoskopie großer exophytisch wachsender Tumor vom re. Taschenband, über Mittellinie hinausragend, auf die Epiglottis übergreifend und an der vorderen Kommissur die Glottis überschreitend.

Diagnose: entdiff. Platten-Epithel-Karzinom.

Rö. Thorax: kein Anhalt für Tumor, nur angedeutetes Cor pulmonale.

27.1.1965 : Laryngektomie und ND re. Histologie der Laryngektomie: entdiff. Platten-Epithel-Karzinom in re. Gefäßscheide erbsgroßer bis nußgroßer, harter, mit der Gefäßscheide verwachsener LK (Metastase). Venenwinkel: mandelgroßer mit Vene verwachsener u., subclavikulär kleiner LK.

Bestrahlung: 8000 r auf re. Hals

26.8.1965 ND li.: frei von Metastasen.

10.10.1965 Entlassung in gutem AZ, Tracheostoma gut verheilt. Keine Fortschritte im Erlangen der Ösophagusersatzsprache.

Zwischenanamnese: Weiter geraucht.

20.10.1966: vermehrter Hustenreiz und Bluthusten.

Rö:Lunge: Hühnereigroßer Tumor im li. Hilusbereich und Verschattung re. paravertebral kirsch kern groß.

Bronchoskopie: Re. Hauptbronchos prima vista frei, Blutung aus li. Hauptbronchus. Dort befindet sich, offensichtlich aus dem li. Oberlappenbronchus hervorragend, ein großer, weicher, höckeriger Tumor, das Hauptbronchuslumen auf die Hälfte einengend. Abtragung des Tumors Histologie:

Kubische polygonale Zellen, mit transparentem Cytoplasma und chromatinreichen Kernen. Auch Riesenformen, z.T. Mitosen und Gewebsuntergänge, im Bereich anhaftender mesenchymaler Teile infiltrierendes Wachstum; epitheliales Malignom; entweder solides, großzelliges Karzinom oder atypisches Bronchial-Adenom.

Therapie: palliative Bestrahlung, Telecobalt

6 x 500 r

16.11.66 subjektiv gebessert entlassen.

Erörterung

Der Pat. hat 20 Jahr stark geraucht.

Dieses stellte zweifellos einen chronischen cancerogenen Reiz für den gesamten Respirationstrakt dar. In den im großen über-einstimmenden Angaben der Literatur sind etwa 80 bis 95% der Kehlkopf-Karzinom-Träger starke Raucher mit 10 bis 25 Zigaretten pro Tag. Dieser chronische Reiz führte zu einer generalisierten Epithelalteration, die als Präcancerose angesehen werden muß.

E. Baur spricht hierbei von potenziellen Karzinom-Feldern. An den Stellen der stärksten cancerogenen Einwirkung bzw. mit den geringsten natürlichen Abwehrkräften kam es nun zur makroskopischen sichtbaren Karzinom Entstehung am rechten Taschenband, welche die Heiserkeit bewirkte.

Birmmeyer bewies in seinen Versuchen eine örtliche Übereinstimmung zwischen der Entstehung von Präcancerosen und der stärksten örtlichen Inhalationsbelastung. Sicher könnte in der weiteren Umgebung des Tumors histologisch ebenfalls Epithelalterationen nachgewiesen werden, wie sie z.B. von Aragno und Sartoris als Dyskeratosen, Akanthosen gefunden und als sogenanntes Karzinom in situ bezeichnet worden sind. Als weiterer cancerogener Effekt, oder besser als Faktor, der die Karzinom-Entstehung an dieser Stelle beschleunigte, kämen eventuell gehäufte Laryngitiden, ursächlich durch Erkrankung der Kieferhöhlen bedingt, in Betracht. Ob es sich im vorliegenden Fall wirklich nur um entzündliche Erkrankungen handelte, die zu der angeblich rezidivierenden Heiserkeit führten, oder ob bereits ein Kehlkopf-Karzinom bestand, ist rückblickend schwer zu entscheiden. Somit scheint die primäre Entstehung des Kehlkopf-Karzinoms sicher und die Metastasierung irgend eines verborgenen Primär-Tumors auszuschließen zu sein. Auch gehören metastatische Kehlkopf-Karzinome zu den großen Seltenheiten.

Nach Gaini werde der Kehlkopf nur selten von Embolie getroffen, weshalb nur Primär-Tumoren mit ausgedehnter Metastasierungsneigung wie Hypernephrome und Basaliome in Frage kämen.

Dabei wären auch in anderen Organen Metastasen feststellbar.

Auch andersartige Metastasierung in den Kehlkopf, z.B.

lymphogen, kommt hier nicht in Frage; bei der rechtsseitigen

ND wurde in der Gefäßscheide eine Metastase festgestellt;

Metastasen setzen aber normalerweise keine eigenen Metastasen.

Nach operativer totaler Karzinom-Entfernung im Gesunden und ausreichender Bestrahlung wurde der Patient klinisch geheilt entlassen.

Der Lungen-Tumor scheint aus mehreren Gründen ein neuer Primär-Tumor im Sinne einer Feldcancerogenisierung zu sein.

Einmal wurden bei einer nach der Laryngektomie ausgeführten linksseitigen ND keine Lymphknoten-Metastasen gefunden, wodurch eine lymphogene Ausbreitung vom Kehlkopf bis zum linken Oberlappenbronchus ausgeschlossen werden kann.

Über die Unwahrscheinlichkeit von Implantations-Metastasen habe ich im allgemeinen Teil ausführlich berichtet; es müßten lebende, zur autonomen Teilung befähigte Karzinom-Zellen sich vom Tumor lösen, den weiten Weg zum Oberlappenbronchus zurücklegen, und sich in einer durch intaktes Epithel geschützten Schleimhaut einnisten können, ohne dabei abgetötet und resorbiert zu werden. Bei einer hämatogenen Aussaat wären wohl multiple Herde in der Lunge zu finden. Weiter spricht die unterschiedliche Histologie beider Tumoren gegen eine Abhängigkeit im Sinne von Primär-Tumor und Metastase, wenn auch eine gewisse örtliche Beeinflussung des Gewebes auf die Histologie der Metastase möglich ist: sogenannter Genius loci. Das Platten-Epithel-Karzinom in Kehlkopf entspricht der normalen Histologie der uns bekannten Kehlkopf-Karzinome. Desgleichen die hier vorliegende Histologie des Lungen-Tumor: entweder solides großzelliges Karzinom oder atypisches Bronchialadenom - läßt sich vom Muttergewebe ableiten.

Somit wären die Idealkriterien zu verstehenden drei Forderungen Billroths für Doppel-Karzinome, nämlich die unterschiedliche Histologie, die Ableitbarkeit der Tumoren vom Mutterboden und die getrennte Metastasenbildung der Tumoren, im wesentlichen erfüllt.

Die Metastasierung des Lungen-Tumor konnte nicht festgestellt werden, da auf eine radikale Operation aus verständlichen Gründen verzichtet werden mußte.

Nach der heutigen allgemeinen Auffassung über die Kriterien für die Diagnose "Primär multiple maligne Geschwulst", nach der beide Tumoren eine Histologie haben müssen, die der Histologie der an diesem Ort bekannten Tumoren entspricht, und nach der eine metastatische Abhängigkeit ausgeschlossen werden muß, handelt es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um kurze Zeit nacheinander entstandene echte Doppel-Karzinome aufgrund langer Einwirkung der gleichen äußeren Noxe.

Männl. Patient, 59 Jahre alt, Rentner

Anamnese: Seit Herbst 1966 Schluckbeschwerden, Januar 67 angeblich einen Knoten am li. UKW bemerkt, der entfernt worden sei. Auswärtige Histologie: Platten-Epithel-Karzinom; dann kurze Zeit beschwerdefrei.

Jetzt; brennendes Gefühl im Mund li. Hals, in li. Arm ausstrahlend.

Nikotin: seit 18. Lebensjahr 20 Selbstgedrehte (das ergibt 300.000)

Alkohol: 2 Flaschen Bier pro Tag. 4 kg Gewichtsabnahme in drei Monaten. Ausreichender AZ und EZ.

Aufnahme 24.4.1966

Ohren, Nase, Mundhöhle, NNR frei. Beim Kehlkopf-Spiegeln: Zungenfläche der Epiglottis mit Fibrin belegt, die Sinus piriformes entfalten sich schlecht. PE aus laryngealer Epiglottisfläche ergab umfangreiche Nester von nicht vorhandenem infiltrierend wachsendem Platten-Epithel-Karzinom.

Diagnose: Larynx-Karzinom (laryngeale Fläche der Epiglottis, vorwiegend li., Glottis frei)

28.4.1966: RÖ: Lunge: Tumor, mit destruierendem Wachstum im dorsalen Teil der zweiten Rippe li. und Hilusverschattung re.

12.5.1966: Bei Bronchos-Kopie keine Tumor-Zellen nachweisbar. Schichtaufnahme der Lunge zeigen Pancoast-Tumor im li. Spitzenobergeschoß.

22.5.1966: Epiglottis-Ektomie und ND li. bis ins Gesunde unter Mitnahme der Jugularis.

Histologie: nicht verhornendes Platten-Epithel-Karzinom, LK zeigen neben chronischer Entzündung Nester von nicht verhornendem Platten-Epithel-Karzinom. Keine Heilung

Erörterung zu Fall 2

Auch in diesem Fall handelt es sich um einen starken Raucher. Hier wurde als erster Tumor das relativ früh zu erkennende Kehlkopf-Karzinom diagnostiziert. Auch hier bestand eine allgemeine System-Epithel-Alteration. Daß es sich bei dem vorliegenden Epiglottis-Tumor um eine Primär-Tumor handelt, erklärt sich aus den gleichen Argumenten, wie bei Fall 1. Unterschiedlich hierbei ist das gleichzeitige Auftreten beider Tumoren, was jedoch keineswegs gegen die Diagnose eines Doppel-Karzinoms spricht. Hier haben sich an zwei von einander getrennten Orten zur gleichen Zeit die Tumoren aus der systematisierten Epithel-Alteration gebildet. Auch die gleiche Histologie dieser Tumoren kann nicht gegen diese Annahme verwandt werden, da die Mehrzahl der Karzinome in Kehlkopf und Lunge Platten-Epithel-Karzinome sind. Metastatische Abhängigkeit des Lungen-Karzinoms schließt sich aus den gleichen Gründen wie bei Fall 1 aus. Für das Vorliegen von einander unabhängiger Tumoren spricht zusätzlich noch das klinische Verhalten des Lungen-Tumors als Pancoast-Tumor; es kommt kaum vor, daß Metastasen so stark und schnell infiltrierend wie in diesem Fall wachsen. Auch bewies die histologische Untersuchung nach der ausgeführten Epiglottektomie und ND li. eine eindeutige Tumorentfernung im Gesunden bei Infiltrierung der regionären Lymphknoten. Die Kriterien der Ableitbarkeit vom Mutterboden und die Unwahrscheinlichkeit eines metastatischen Zusammenhanges sind somit erfüllt, ebenfalls die eigene Metastasierung beider Tumoren.

Männl. Pat., 47 Jahr alt, Gastwirt u. Winzer (Mosel)

Anamnese: Seit 20. Lebensjahr chronische Arsenvergiftung mit Hautausschlag des ganzen Körpers und wahrscheinlicher Beteiligung des Atemtraktes.

Nikotin: Seit 16. Lebensjahr 20 Zigaretten pro Tag.

Alkohol: 25 Schnäpse und eine Flasche Bier pro Tag (Angeblich keinen Wein). Während der beiden Behandlungen wurden Schnapsflaschen am Bett gefunden.

Aufnahme: 23. 9. 1954 Beschwerden; Angeblich erst seit 14 Tagen starke zunehmende Heiserkeit.

Befund: Li. Taschenband im vorderen Anteil bei glatter Oberfläche etwas tumorös aufgetrieben. Li. Stimmband etwas gerötet, Beweglichkeit nur gering eingeschränkt. Lymphknoten negativ. Guter AZ und EZ.

Diagnose: Larynx-Karzinom Stadium I

Histologie: Platten-Epithel-Ca.

22. 10. 1954: Aufklappung des Schilddrüsens mit Nahbestrahlung von 6.300 r. Fernbestrahlung mit Radium 1.000 r.

18. 11. 1954: An alter Tumorstelle nur noch eine kleine oberflächliche Taschenbandvorwölbung,

30. 11. 1954: Hautlappenverschluß

24. 6. 1955: Nur noch geringes Odem, sonst reizlos.

20. 1. 1960: Die histologische Untersuchung einer PE des li. Stimmbandes ergibt eine Parakeratose der Basalzellschicht mit gewisser Zellunruhe und Zellpolymorphie. Pathologisch wurde die Möglichkeit eines Analogon der Arsen-Dermatitis offengelassen.

1. 9. 1967: Patient hat weiterhin stark geraucht und getrunken.

Beschwerden: Patient schlafe schlecht, mangelnder Appetit, Widerwillen gegen gebratenes Fleisch.

Befund: Guter AZ, mäßiger EZ.

Uvula tumorös verdickt. Larynx unverändert. Eine PE der Uvula ergab verwildertes Platten-Epithel-Ca.. Lymphknoten negativ.

Uvula-Abtragung im Gesunden und 40 Nachbestrahlungen.

8. 11. 1967: klinisch geheilt entlassen.

Erörterung

Die einschlägige Nikotin- und Alkohol-Anamnese, besonders die auch nach dem ersten Tumor unverändert unvernünftige Einstellung (er trank und rauchte mindestens die gleiche Menge wie früher weiter), weiterhin der 13. jährige rezidivfreie Intervall, sprechen für das Vorliegen eines echten Doppel-Tu..

Auch konnten keine regionären Metastasen festgestellt werden. Auch die in beiden Fällen ähnliche Histologie spricht nicht dagegen, da die meisten der in diesen Organen bekannten Tumoren diese Histologie zeigen. Die chronische Arseneinwirkung kann durchaus das Entstehen einer generalisierten Präcancerose gefördert haben. Weitere Kriterien, die für Doppel-Tu. sprechen, habe ich bereits bei den ersten Fällen erwähnt.

Ein weiterer Fall sei erwähnt, bei dem eine chronische Arseneinwirkung zu einer generalisierten Präcancerose führte. Ein 63 Jahre alter Winzer kam wegen veränderter und undeutlich werdender Sprache in die Klinik. Beim Kehlkopfspiegeln fand sich ein pflaumengroßer, vorwiegend von der linken Rachenhinterwand ausgehender, die Mittellinie überschreitender höckeriger Tumor. Die Stimmbänder erschienen frei. An der linken Halsseite und in der linken Supraclaviculargrube waren kleine derbe, gutverschiebliche LK zu tasten. Eine PE aus dem Tumorgebiet ergab ein Platten-Epithel-Karzinom.

Außerdem befand sich in der Gegend der linken Mamille ein M. Bowen. Weiterhin eine Arsen-Hyperkeratose der Handinnenflächen.

Mit Sicherheit hat die chronische Arseneinwirkung auch hier den Boden einer Präcancerose bereitet. Sowohl der M. Bowen, bei dem es sich um den Übergang einer Präcancerose zum Tumor handelt, wie auch das Hypopharynx-Ca. werden durch Arseneinwirkung in ihrer Entstehung gefördert. Letztlich auslösendes Moment der bösartigen Entartung war der starke Nikotinabusus. Der Patient rauchte täglich 25-30 Zigaretten seit seiner Jugend.

Männl. Patient., 49 Jahre alt.

Anamnese: Seit 3 Monaten Heiserkeit bis zur völligen Aphonie, Schmerzen beim Schlucken, Husten mit schleimigem Auswurf. Zuletzt zunehmend Atemnot, besonders nachts.

Nikotin: Zigarren 5-6 täglich (100.000)

Aufnahme: 29.5.1961

Kehlkopfspiegeln: knopfartiges Ödem der li. Arygegend, kirschgroße Vorwölbung des li. Proc. piriformis, mit hochroter Schleimhaut, re. Stimmband und Taschenband gerötet und geschwollen, Beweglichkeit gering eingeschränkt.

LK negativ.

Diagnose: Larynx-Ca.

8.6.1966: Laryngektomie und ND li.. Dabei Feststellung einer

derben Resistenz am li. Venenwinkel, dem Kehlkopf aufsitzend.

Histologie: verhornendes Platten-Epithel-Ca. des Kehlkopfes.

Bestrahlung: 8000 r.

PE aus Hypopharynx: Schicht eines pachydermen Platten-Epithels, darunter Gefäße und Fibrose.

Keine Malignität-

Entlassung in gut geheiltem Zustand.

8.3.1967: Nun wieder seit 6 Wochen Schluckbeschwerden und Schmerzen am Zäpfchen, besonders nach kalten Getränken.

Pat. habe nur noch eine Zigarre geraucht.

Befund: Ulceröse Veränderung der Uvula, nicht auf angrenzende Weichteile übergreifend.

9.3.1967: verhornendes Platten-Epithel-Ca.

17.3.1967: Ausgedehnte Excision des Tumors unter Resection der Uvula und von Teilen des weichen Gaumens.

Histologie: Unter Berücksichtigung der Klinik zur Verhornung neigendes Platten-Epithel-Ca., aber nur sehr klein. Entfernung eindeutig im Gesunden. Sonst nur entzündliche Reaktion.

28.8.1967: Entfernung eines infra-auriculär gelegenen LK-Konglomerat.

Histologie: Narbengewebe, Fettgewebe und atypisches Epithel, wahrscheinlich Uvula-Metastase. Bestrahlung: von 5000 r.

29.5.1967: wegen starker Atemnot Tracheotomie.

30.5.1967: direkte Laryngoskopie und Pharyngoskopie:

Larynx-Lumen durch Tu.-Gewebe zirkulär eingeengt.

PE: Verhornendes Platten-Epithel-Ca. Hypopharynx PE:

kein Anhalt für Ca. Thorax o.B.

Erörterung:

Bei diesem Fall handelt es sich um einen verhältnismäßig starken Zigarrenraucher.

Die cancerogenen Substanzen führten ebenfalls zu einer systematisierten Epithel-Alteration, wobei im Gegensatz zum tief inhalierenden Zigarettenraucher es beim Zigarrenraucher bevorzugt zu einer Epithelschädigung im oberen Bereich des Respirationstraktes kommt. Aus dieser Epithelschädigung entwickelte sich zunächst ein Karzinom des Kehlkopfes mit einer Metastase in einem regionären LK. Während der ausgeführten Laryngektomie und ND li., deren Histologie ein verhornendes Platten-Epithel-Ca. ergab, wurde auch eine PE aus dem Hypopharynx ausgeführt, deren Histologie ein pachydermes Platten-Epithel mit darunter liegender Fibrose, Veränderungen im Sinne einer Präcancerose, aber ohne Malignität, ergab. Nach ausreichender Bestrahlung wurde der Patient als geheilt entlassen. Das neun Monate später entfernte Uvula-Ca. zeigte ebenfalls verhornendes Platten-Epithel, jedoch eindeutig von nicht carcinomatösen Gewebe umgeben, in dem lediglich chronisch-entzündliche Reaktionen nachgewiesen werden konnten. Ein direktes Überwachsen vom Kehlkopf-Ca. scheidet somit aus. In Betracht der schon vorher festgestellten Präcancerosen des Hypopharynx liegt wiederum die Annahme von zeitlich getrennten bösartigen Entartung einer durch die gleiche äußere Noxe bedingten Epithel-Alteration nahe. Dafür spricht auch die extrem seltene hämatogene Aussaat des Kehlkopf-Ca. in den Gaumen, die schon früher erwähnte Unwahrscheinlichkeit von Implantations-Metastasen und das Fehlen von Lymphbahninfiltration zwischen Kehlkopf und Uvula. Außerdem wurde fünf Monate nach der zweiten Ca.-Entfernung ein retroauriculärer LK entfernt, dessen Histologie die Vermutung einer Uvula-Metastase nahe legte. Beide Tumoren entsprechen in ihrer Histologie den bekannten Primär-Tumoren dieser Orte. Damit sind ebenfalls die heute geltenden Kriterien für primäre Doppel-Tumoren erfüllt, außerdem spricht eine Metastasierung eines Tu. für dessen primäre unabhängige Entstehung.

Männl. Pat., 61 Jahre alt

Anamnese: Seit 1,5 Jahren chronische Heiserkeit und viel Auswurf, Gewichtsabnahme

Nikotin: 320.000 Zigaretten in 40 Jahren, seit zwei Jahren angeblich nur noch 6-8 pro Tag.

Alkohol: mäßig

Aufnahme: 23.2.1966. Beim Kehlkopfspiegeln wurde ein weißlicher, höckeriger Tumor der laryngealen Epiglottis-Fläche und des linken Taschenbandes in seiner ganzen Länge, vorn auf die Gegenseite übergreifend, gefunden. Beweglichkeit der Stimmbänder nicht eingeschränkt. LK negativ.

Die PE ergab verhornendes Platten-Epithel-Ca.

Therapie: Laryngektomie und ND li., Nachbestrahlung mit 6.000 r. Nach Beendigung der Bestrahlung wiedereinsetzender Gewichtsanstieg. Eine PE aus dem Hypopharynx am 28.7.66 ergab eine unspezifische chronische Entzündung bei Pachydermie. 19.10.66 ergab eine PE aus der Speiseröhre eine Verbreitung des Epithels, subepitheliales chronisches Ödem und Lymphocyten und Leucocyten-Anreicherung (wieder unspezifische Entzündung bei Parakeratose). Neuaufnahme am 3.4.1967:

Patient habe seit 3 Monaten Druckgefühl im Hals beim Schlucken, und Gewichtsabnahme. Er könne jetzt kaum mehr schlucken. Beim Spiegeln erschien der Ösophaguseingang unverändert. Keine vergrößerten LK tastbar. Ösophaguskopie: alles voller Magensaft und Speisereste. In 40 cm Tiefe von der Zahnreihe aus an der Vorderwand höckeriger harter Tumor, der kurz darunter das Lumen verschließt. PE: infiltrierend wachsendes Adeno-Ca.. Wegen Perforation-Gefahr wurde eine Witzel-Fistel angelegt.

Unter der Berücksichtigung der ausgedehnten Präcancerose, des negativen LK-Befundes und der unterschiedlichen Histologie der beiden Tumoren handelt es sich einwandfrei um echte Doppel-Tu., hervorgerufen durch eine exogene Schädlichkeit, die zwei Systeme im gleichen Maße getroffen hat.

Männl. Pat., 75 Jahre alt, Rentner

Anamnese: Seit drei Monaten zunehmende Schluckbeschwerden und 15 Kg Gewichtsabnahme.

Nikotin: 90.000 Stumpen, angeblich keine Zigaretten. Angeblich nicht viel Alkohol.

Aufnahme: 5.9.1963. Röntgenologisch wurde ein 10 cm langer, bis zur Cardia reichender, den Ösophagus konzentrisch einengender Tumor festgestellt. Die Ösophaguskopie ergab einen leicht blutenden und ulcerierten Tumor, vor allem an der rechten Hinterwand. Die PE entsprach einem nicht verhornenden Platten-Epithel-Ca.

Therapie: Rotations-Bestrahlung mit 6.000 r..

6.11.1963: guter Rückgang des Speiseröhren-Ca..

Jedoch wurde röntgenologisch der Verdacht auf einen Bronchial-Tumor im posterioren Oberlappensegment mit Segmentatektase festgestellt. Die PE daraus ergab ein undifferenziertes Karzinom mit unterschiedlich großen Zellen.

Da auch hier bei beiden Tumoren keine Beteiligung der regionalen LK festgestellt werden konnten und beide in ihrer Histologie den an diesen Orten typischen Tumoren entsprechen, möchte ich auch hier einen Doppel-Tumor annehmen. Zum Ausschluß der anderen Metastasierungsmöglichkeiten sei auf die Erklärung bei den vorangegangenen Fällen hingewiesen.

Männl. Pat., 66 Jahre alt.

Nikotin: 106.000 Zigarrillos

Im August 1964 wurde ein 2/3 Magenresektion wegen eines Karzinoms durchgeführt, das sich histologisch als carcinomatös entartetes Ulcus callosum erwies.

25.1.1965: Seit einem halben Jahr chronische Heiserkeit und viel Auswurf. Beim Kehlkopfspiegeln stellte sich ein Tumor im rechten Sinus piriformis, des Taschenbandes und der Arygegend dar, das histologisch als zellreiches, undifferenziertes unverhornendes Platten-Epithel-Karzinom imponierte.

Wegen Inoperabilität des Patienten Bestrahlung mit 8.000 r. Im Mai 1965 konnte kein Tumor-Nachweis erbracht werden. Wahrscheinlich wird das starke Rauchen im Magen über ein Ulcus und im Kehlkopf über eine Präcancerose zu einem bösartigen Tumor geführt haben. Die unterschiedliche Histologie und das Fehlen einer LK-Beteiligung belegen auch in diesem Fall die Diagnose eines unabhängigen Doppel-Tumors.

Nun noch einige nicht systematisierte Doppel-Tu., deren Entstehungsursache also nicht durch das Einwirken der gleichen Schädlichkeit erklärt werden kann.

Männl. Pat., 69 Jahre alt.

Starker Raucher. 1954 ergab eine wegen 5 Monate andauernder Heiserkeit ausgeführte PE einen unauffälligen Kehlkopf-Polypen, zwei Monate später zeigte eine erneut durchgeführte PE eine hochgradige Zellatypie und Polymorphie, jedoch kein destruierendes Wachstum, lediglich massive entzündliche Infiltration. 4 Monate später schließlich wurde durch eine tiefe PE aus dem Stimmband ein Karzinom festgestellt. 1962 wurde ein Ohrmuschel-Karzinom diagnostiziert. Der Kehlkopf, der bestrahlt worden war, war unauffällig.

Männl. Pat., 36 Jahre alt.

Nikotin: 270.000 Zigaretten. Nach einjähriger Heiserkeit wurde ein unregelmäßig verhornendes Platten-Epithel-Karzinom der laryngealen Epiglottis-Fläche festgestellt, das auf das rechte Taschenband übergriff.

Therapie: Bestrahlung. 1962 Larynx-Karzinom-Rezidiv aus anaplastisch wachsendem Platten-Epithel. Laryngektomie. Im gleichen Jahr trat ein Basalzell-Karzinom der Nase auf.

Weibl. Pat., 62 Jahre alt.

1957 Tumor des li. Nasenflügel, histologisch Verdacht auf Platten-Epithel-Karzinom.

Therapie: Resektion. 1960 trat ein Ulcus im Narbenbereich auf.

Histologie: entdifferenziertes Platten-Epithel-Karzinom.

Resektion.

20.8.1966 fand sich in der Umschlagfalte des unteren äußeren Quadranten der rechten Mamma ein pflaumengroßer Knoten, der sich histologisch als Gallert-Karzinom erwies.

39 Jahre alte Patientin.

Seit 1940 sei der linke Oberkiefer dicker geworden.

Daraufhin sei sie enoral operiert worden. 1943 erneute Operation durch die Nase. Anschließend 10 Radiumnachbestrahlungen.

Jetzt habe sie seit einigen Jahren eine Schwellung am Kieferwinkel bemerkt.

1967: Pathologischer Befund.

Hypersensibilität im Gebiet des zweiten Trigeminus-Astes.

Knöcherne Vorwölbung der linken Kieferhöhlen-Vorderwand.

Kirschkerngroßer, harter Tumor hinter dem linken Unterkieferwinkel. Kleine LK in beiden Halsseiten tastbar. Rö. NNH:

Erhabliche Auftreibung des linken Oberkiefers mit teilweisem Übergreifen auf die linke KH. Knochenstrukturen teilweise fleckenhaft vermehrt strukturiert und deutlich aufgehell.

Scharfe Begrenzung der pathologischen Knochenveränderungen.

Röntgenologische Diagnose: M. Paget. Extirpation des Tumors im Bereich des vorderen unteren Parotisanteils links unter Schonung des N. Facialis. Die histologische Untersuchung ergab ein pleomorphes Adenom ohne Anzeichen der Malignität.

Die ursprünglich befürchtete bösartige Entartung des M. Paget mit Metastasierung in die Parotis konnte somit ausgeschlossen werden, da es sich bei dem Parotis-Tumor um ein primäres Adenom handelte. Der M. Paget muß als Präcancerose bezeichnet werden, da er in etwa 2% in ein Sarkom entartet.

Männl. Pat.,

1962 stark anaplastisches, nicht verhornendes Platten-Epithel-Ca. des rechten Hypopharynx und des Aryhöcker. Drei Jahre später trat ein Penis-Karzinom auf.

Weibl. Pat.,

1954 Scheiden-Karzinom im Stadium II wurde bestrahlt.

1955 fand sich ein solides Karzinom der li. Trachialwand.

Therapie: Bestrahlung.

Männl. Pat., 42 Jahre alt.

Nikotin: 125 kg Pfeifentabak, seit 2 Jahren nur noch Zigaretten.

Alkohol: immer schon starker Trinker.

1964 wurde auswärts ein Kehlkopf-Tu. entfernt. Jetzt seit Oktober 1965 Zungenschmerzen.

9.8.1966 Befund: höckeriger Tu. der Epiglottis, des re. Taschenbandes und der re. aryepiglottischen Falte. Von der narbig verzo-gnene Epiglottis fehlt nur ein kleiner Teil. PE aus dem Tu.-Gebiet ergibt verhornendes Platten-Epithel-Ca.. Gleichzeitig besteht ein 2 x 2 cm großes Ulcus an der re. Zungenkante mit harten Rän- dern, ebenfalls verhornendes Platten-Epithel-Ca..

Therapie: Laryngektomie und Exision der Glandula submandibularis, Ulcusausschneidung. Das Ulcus, die LK der Gefäßscheide und die Drüse histologisch frei von Tu.-Gewebe. Nachbestrahlung wurde abgelehnt. Erst am 6.9.1966 konnte mit der Bestrahlung begonnen werden: Telecobalt 8.000 r. Im Dezember 1965 wurde eine Hemiorchektomie wegen eines Neoplasma durchgeführt.

In diesem Fall liegt ein Rezidiv des Kehlkopf-Ca. vor, bedingt durch mangelhafte Rakikalität bei der ersten Operation. Kehlkopf-Ca. und Hoden-NPL stellen zufälligen Doppel-Tumor dar.

Männl. Pat., 58 Jahre alt, Rentner.

Anamnese: 1960 Nephrektomie wegen einem Tu., der histologisch als hypernephroides Ca. bezeichnet wurde. Juli 1965 sei ein kleiner schmerzloser Tu. in li. Parotis bekannt geworden, der sich langsam vergrößert habe.

Aufnahme: 3.8.1966. Ohren, Nase, NRR, Mundhöhle, Kehlkopf frei. Hühnereigroßer, mäßig verschieblicher, schmerzloser Tumor im Bereich der li. Parotis (? Misch Tu.), LK am Hals negativ. An der lo. Rippe re. hinten weicher, flacher Tu. palpabel. Rö.Thorax: Verdacht auf Tu.-Metastase des Hypernephroms mit teilweiser Destruktion der re. lo. Rippe dorsal.

23.8.1966 Operative Entfernung des oberflächlich sitzenden Tu. des li. Parotisoberlappens. Bestrahlung.

Histologie: solid es Adenom mit wasserhellen Zellen, wenig Mitosen und wenig Kernpolymorphie, Ca. nicht auszuschliessen, das die morphologische Abtrennung dieser Adenome vom Ca. sehr schwierig. In LK vom KW die gleiche Histologie. Tu. an Rippe wurde auswärts bestrahlt.

13.3.1967 Rezidiv präauriculär.

Der Tumor an der lo. Rippe ist praktisch gleich groß geblieben.

Totale Parotidektomie und Entfernung des umgebenden Narbenfeldes.

Histologie: Nur Parotisgewebe von Narbengewebe umgeben.
Kein Tumorgewebe nachweisbar.

Seit August 1967 erneut Schwellung präauriculär li., wobei dem Pat. aufgefallen sei, daß die Schwellung morgens deutlich kleiner sei. Kein Gewichtsverlust. Es handelt sich um einen kleinhühner-eigroßen, derben, höckerigen, auf der Unterlage mäßig verschiebbaren Tumor, der fluktuiert.

Bei der operativen Entfernung erweist sich der Tumor als ein vielfach kugeliges, bläuliches Gebilde mit viel Gefäßen, das bis in die Flügelgaumengrube reicht.

Erörterung

In diesem Fall handelt es sich wahrscheinlich um echte, nicht systematisierte Doppel-Tumoren. Das Hypernephrom war sicherlich ein Primär-Tumor, der eventuell zu einer Metastasierung in die Lunge und 10. Rippe geführt hat. Mit Sicherheit konnte der metastatische Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Es ist nicht anzunehmen, daß das Hypernephrom in einem Zusammenhang mit dem fünf Jahre später auftretenden Parotis-Adenom hat, auch wenn die Histologie des Adenoms eine Bösartigkeit nicht ausschliessen konnte, und die Zellen denen eines Hypernephroms ähnelten. Viele Adenome von Speicheldrüsen setzen sich aus großen hellen Zellen zusammen, die denen des Hypernephroms sehr ähnlich sind. Daß ein Hypernephrom noch nach mehr als fünf Jahren zur Metastasierung führt, ist sehr unwahrscheinlich. Somit scheint ein Doppel-Tu. vorzuliegen, wobei jedoch ein metastatischer Zusammenhang nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Männl. Pat., 64 Jahre alt.

1957 wurde ein Haut-Tu. der li. Wange und der li. Ohrmuschel festgestellt. Durch Röntgen-Bestrahlung bildete sich der Wangen-Tu. zurück. Die li. Ohrmuschel mußte entfernt werden.

Die Histologie ergab ein nicht metastasierendes Basalzell-Carcinom. Im Oktober 1967 wurde eine linsengroße, borkige Ulceration in der oberen Hälfte der re. Ohrmuschel gefunden. Die histologische Untersuchung der ausgeführten Keilexcision ergab sich in Entwicklung befindliches solides Basaliom, das im Gesunden entfernt worden ist.

Hier liegt der seltene Fall eines symmetrischen Doppel-Tumor-Befalls vor. Ein metastatischer Zusammenhang ist praktisch ausgeschlossen. Ursächlich kommt irgendeine chronische Hautschädigung in Frage, die zu einer Epithel-Alteration führte.

Abschließend sei über einen nahezu gleichzeitigen Kehlkopf-Ca.- Befall eines Vaters und Sohnes berichtet, der die Schwierigkeiten der Entscheidung zeigt, ob wirklich eine familiäre Disposition der auslösende Faktor für die Tumor-Entstehung dieses Falles ist, oder ob die bei beiden extrem starke Belastung mit exogenen Cancerogenen im Vordergrund steht.

Der 35 Jahre alte Sohn war seit seinem 15. Lebensjahr starker Raucher mit mehr als 30 Zigaretten pro Tag. Aus dem Jahre 1956 ist eine Lungen-Tb., die jetzt ausgeheilt ist, bekannt. Seit Herbst 1966 besteht eine zunehmende Heiserkeit. Beim Spiegeln konnte der Kehlkopf nicht eingesehen werden. Bei der Aufnahme am 20. 3. 1967 mußte wegen starker Atemnot eine Nottracheotomie durchgeführt werden. Eine Larynxeingangs-PE ergab histologisch ein nicht verhornendes, oberflächlich ulcerierendes Platten-Epithel-Ca.. Die Lunge war frei. Am 28. 3. 1967 wurde die Pharyngo-Laryngektomie und ND li. durchgeführt.

Am 18. 7. 1967 wurde der Vater im Alter von 68 Jahren e Die histologische Untersuchung zeigte Metastasen in den LK. Anschließend wurde eine Nachbestrahlung mit 8.000 r durchgeführt.

Am 18. 7. 1967 wurde der Vater im Alter von 68 Jahren eingeliefert. Auch bei ihm bestand eine Tb, und zwar seit 1957 eine tuberculöse Lungen-Kaverne. Auch er war mit 25 Zigaretten pro Tag seit seinem 16. Lebensjahr starker Raucher. Beim Kehlkopfspiegeln war das li. Taschenband von einem exophytisch wachsenden Tu. völlig eingenommen und verdeckte das li. Stimmband in seinem vorderen Anteil. Beide Stimmbänder in ihrer Beweglichkeit stark eingeschränkt. Eine Larynx-PE ergab nicht verhornendes Platten-Epithel-Ca.. Am 7. 8. 1967 wurde die Laryngektomie und ND li. durchgeführt. Die regionären LK zeigten lediglich die Zeichen eines Sinuskatarrhs ohne Hinweis auf Metastasen.

Bei einer Kontrolluntersuchung des Sohnes im November 1967 wurde ein Rezidiv festgestellt, das bei der Operation nicht mehr im Gesunden entfernt werden konnte.

Für die Entstehung dieser beiden Tumoren können drei verschiedene Ursachen angeführt werden. Zum Ersten waren beide Patienten extrem starke Zigarettenraucher, somit lag ein starker exogener, chronischer Reiz auf die Schleimhaut vor. Zweitens bestand in beiden Fällen mit der Tb eine Vorkrankheit, die erwiesenermaßen gehäuft Kehlkopf-Ca.-Bildung zur Folge hat. Drittens liegt, da es sich um Vater und Sohn handelte, der Gedanke nahe, daß eine familiäre Disposition zur Karzinom-Bildung bestand.

P

Zunächst wird ein Überblick über die wichtigsten Erklärungsversuche der Karzinom-Entstehung gegeben. Virchow macht hierfür eine chronische, exogene Reizwirkung verantwortlich.

Cohnheim spricht von liegengebliebenen embryonalen Keimen, Ribbert von Gewebsverlagerungen.

Nach Borst gehen die Tumorzellen aus von vornherein anormalen Zellen hervor.

Nach Hanseemann liegt Entartung normaler Zellen vor.

Weiter sollen Spannungsänderungen des Gewebes, radioaktive Substanzen, innersekretorische Störungen und Kleinstlebewesen in Frage kommen.

In dieser Arbeit soll anhand der Doppel-Tumoren versucht werden, die Frage zu erhellen, ob endogene Tumor-Dispositionen oder schädliche Umweltseinflüsse für die Tumor-Entstehung bedeutender sind. Bei Letzterem, welche Noxen besonders starke Cancerogene sind.

Unter Doppel- bzw. Mehrfach-Tumor versteht man das gleichzeitige oder nacheinander entstehende Auftreten zweier oder mehrerer Tumoren in einem Individuum, wenn die einzelnen Tumoren nicht in einem Zusammenhang von Metastasierung und Rezidiv-Bildung stehen. Es ist oft nicht leicht zu entscheiden, ob wirklich ein echter Doppel-Tumor oder eine Metastase bzw. Rezidiv vorliegt. Es sind mehrere Kriterien angegeben, wann von Doppel-Tumoren gesprochen werden soll.

Oft werden die drei Punkte Billroth's erwähnt:

1. Die Tumoren müssen eine unterschiedliche histologische Struktur zeigen.
2. Jeder dieser Tumoren soll histologisch vom Epithel des Mutterbodens abzuleiten sein.
3. Jeder Tumor muß seine eigenen histologisch entsprechenden Metastasen machen.

Es folgt eine kritische Betrachtung dieser Punkte. Billroth selbst fordert jedoch nicht bei jedem Doppel-Tumor die Erfüllung aller drei Punkte. In diesem Falle lägen eindrucksvolle Lehrbuchfälle vor.

Die brauchbarsten Kriterien bringt Götze. Er spricht von Doppel-Tumoren, wenn die einzelnen Tumoren grob-anatomisch und mikroskopisch den Aufbau der an diesen Orten bekannten primären Tumoren haben und ein metastatischer Zusammenhang ausgeschlossen werden kann. Unterstützt werde diese Diagnose noch beim Vorliegen gemeinsamer prädisponierender Momente und bei Vorliegen von Metastasen-Bildungen beider Tumoren in den für sie typischen Organen.

Auch die von Springorum erwähnten Kriterien wie örtliche und zeitliche Differenz werden kritisch beleuchtet. Dabei wird kurz auf die Häufigkeit der Spät-Rezidivbildung eingegangen.

Zum Ausschluß einer Metastase ist die Kenntnis jeglicher Art der Metastasierung nötig.

H. Müller nimmt an, daß Metastasen sich aus ortsansässigen Zellen spezifischer Funktion über eine Reorganisation entwickeln. Dabei erhalte die physiologische Neubildung durch den Zerfall eingeschleuster Geschwulstelemente den Reiz zu unkontrolliertem, autonomen Wachstum. Hiergegen spricht die histologische Verwandtschaft der Metastasen mit ihrer Primär-Geschwulst. Näher liegt der Gedanke, daß das eingeschwemmte Geschwulstmaterial selbst wuchert. Für die Möglichkeit dieser Wucherung ist ein Zusammenbruch der allgemeinen und örtlichen Abwehrkräfte Voraussetzung.

Normalerweise nehmen die Geschwulstzellen, die in Blut oder Lymphe gelangt sind, den durch die Strömungsrichtung anatomisch vorgezeichneten Weg und bleiben an Orten niedriger Geschwindigkeit hängen. Die "Geburt" dieser Metastasen wurde von Wood unter dem Mikroskop in einer durchsichtigen Kammer beobachtet. Es folgen die fünf von Walther angegebenen Metastasierungstypen, je nach der Lage des Tumors, nämlich Leber-, Lungen-, Hohlvenen-, und Pfortadertyp, sowie der Sitz in der Nähe der Cysterna chyli. Von seltenen hämatogenen Metastasierungen sind die Zahn'schen paradoxen Tumorzell-Embolien und die von Recklinghausen beschriebenen venösen Embolien erwähnt.

Zur lymphogenen Metastasierung ist der baldige Einbruch der Tumorzellen von den regionären Lymphknoten aus in die Blutbahn und der weitere Weg über größere Lymphstämme beschrieben. Metastasierung nur in die symmetrische Körperhälfte scheint äußerst selten zu sein.

Eine intracanalikuläre Metastasierung ist unwahrscheinlich. Es müßten von der Oberfläche ulcerierter Tumoren lebens- und teilungsfähige Zellen losgelöst werden, die ohne nennenswerte Schädigung den weiten Weg zum Ort ihrer Implantation zurücklegen könnten. Dort müßten sie intaktes Epithel durchdringen und die entzündlichen Abwehrreaktionen überwinden. Nur bei operativer Verletzung des Epithels scheint ein Angehen von Geschwulstmaterial möglich zu sein. Auch bei dem sogenannten Kissing cancer wird eine mechanische Schädigung der Haut oder Schleimhaut vorliegen. Somit reicht zur Sicherung der Diagnose Doppel-Tumoren der Ausschluß der gewöhnlichen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung und der kontinuierlichen Ausbreitung aus.

Die Schwierigkeit in der Erkennung von Doppel-Tumoren spiegelt sich in der unterschiedlichen Prozentangabe wieder. Über mögliche Irrtümer wird ausführlich berichtet. Nimmt man die angegebenen Kriterien zu streng, werden mehrere echte Doppel-Tumoren nicht zu erkennen sein. Ist man zu großzügig, können sich in Wirklichkeit hinter Doppel-Tumoren ungewöhnliche Formen von Metastasen oder Rezidiven verbergen.

Die Prozentangaben der Doppel-Tumoren liegen zwischen 0,9-6,0 % aller Tumoren, durchschnittlich um 3%. Je länger ein Tumorpatient den ersten Tumor überlebt, desto größer wird die Chance, einen zweiten zu bekommen.

1932 betrug die Sechs-Jahres-Heilung nur 10,6%, 1949 bereits 17,9%. Im großen und ganzen stimmt die Zahl der Doppel-Tumoren mit der statistisch zu erwartenden überein. Es ist keineswegs so, daß der einmalige Tumor-Befall gegen einen neuen immunisiere, wie es teilweise behauptet wird. Andererseits scheint auch keine nennenswerte Geschwulst-Disposition vorzuliegen. Eine Häufung bestimmter systematisierter Doppel-Tumoren liegt jedoch vor, wobei es sich meist um eine gleichartige Schädigung eines ganzen Organsystems handelt.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Doppel-Tumoren einzuteilen. Bei der Unterscheidung von gutartigen, bösartigen und kombiniert gut- und bösartigen zeigt sich ein deutliches Überwiegen der gutartigen, die meist durch Anlagefehler bedingt sind. Weiter lassen sich die Doppel-Tumoren in örtlich multiple des gleichen Organs und verschiedener Organe einteilen. Auch die Unterscheidung von gleichzeitig auftretenden und nach zeitlichem Intervall entstehenden Tumoren ist brauchbar, wobei die gleichzeitig entstandenen oft als primär multiple, maligne Geschwülste bezeichnet werden. Auch eine Unterscheidung nach der Histologie ist nützlich.

Die Ursache der nicht systematisierten Doppel-Tumoren scheint der der einfachen Tumorbildung zu entsprechen, wobei ein Patient zufälligerweise zwei Tumoren bekommt. Der Befall eines Organsystems läßt sich hiermit nicht erklären. Hierbei ist es naheliegend, daß der erste Tumor nur die erste Manifestation einer das ganze System befallenden Karzinom-Krankheit darstellt, hervorgerufen durch irgendeine exogene Schädlichkeit. Diese trifft das Organsystem in unterschiedlichem Ausmaß. An den Orten stärkster Einwirkung entsteht zuerst eine Sättigung mit Cancerogenen. Aus einer generalisierten Epithelalteration kommt es an bestimmten Orten durch Versiegen der normalen Abwehrkräfte dazu, daß bisher im Stadium der Cancerisierung steckengebliebene Keime in die Tumorphase übergeführt werden. Man hat neben makroskopisch sichtbaren Tumoren sogenannte Mikro-Karzinome gefunden. Es findet sich eine bemerkenswerte Übereinstimmung zwischen den Orten der größten Belastung mit inhalierten flüssigen oder festen Teilchen im Atmungstrakt und dem Lieblingssitz der Karzinome. Die Vorrangigkeit des Tabaks und Alkohols als Cancerogenen für den Verdauungs- und Atmungstrakt wird mit deutlichen Zahlen belegt. Auch andere Noxen werden erwähnt (Berufskarzinome).

Eine gewisse erbliche Disposition scheint zu bestehen. Es muß jedoch beachtet werden, ob nicht eine vermehrte Belastung dieser Familie mit cancerogenen Substanzen vorliegt.

Bei den Doppel-Tumoren im HNO-Bereich läßt sich besonders gut die Auswirkung der Cancerogene beobachten. Oft lassen sich Prä-cancerosen vor oder neben einer Karzinomentstehung histologisch nachweisen, auch als "Carzinoma in situ" bezeichnet.

Auch das weibliche Genitale wird häufig von Doppel-Tumoren befallen. Vor allem die einzelnen Tumor-Kombinationen ergeben Zahlenwerte, die keineswegs zufällig sein können. Sie müßten dann proportional der Zahl der Einzel-Tumoren in den verschiedenen Organen sein. Häufigste Lokalisation der Doppel-Tumoren sind Ovar, Corpus und Tube, während bei den Einzel-Tumoren das Collum überwiegt. (System-Ca. -- Reiz-Ca.). Bei der Entstehung der System-Karzinome scheinen als Noxen vor allem die Sexual-Hormone in Frage zu kommen.

Sehr hohe Prozentangaben werden über den Magen-Darm-Trakt berichtet. Hierbei ist es besonders bei eventuellen operativen Vorgehen wichtig, zu wissen, ob nur ein Tumor oder mehrere vorliegen. Als Ursache kommen auch hier chronische Schleimhautschädigungen, besonders durch Alkohol in Frage.

Ein letztes System der gehäuften Doppel-Tumor-Bildung ist die Haut; auch hier sind ursächlich chronische exogene Reize verantwortlich.

Schließlich folgt eine Kasuistik von 20 Fällen aus dem HNO-Bereich. Bei den systematisierten Doppel-Tumoren wurde vor allem die Entstehungsursachen und die Frage, ob es sich wirklich um echte Doppel-Tumoren handele, herausgearbeitet.

Es wurde gezeigt, daß systematisierte Doppel-Karzinome meist durch äußere Schädlichkeiten hervorgerufen werden. Daraus läßt sich der Rückschluß ableiten, daß auch die Entstehungsursache einfacher Karzinome vor allem in äußerer Reizeinwirkung zu suchen ist. Als Noxen kommen besonders die Rauchinhalation und der Alkoholabusus in Frage.

L I T E R A T U R

1. Albrecht, P. : Über Multiplizität primärer maligner Geschwülste.
Oncologie (Basel) 5, 12-42
(1952)
2. Anderhub, V. : Über Multiplizität primärer bösartiger Geschwülste.
Diss. Zürich 1931
3. Aragno und Sartoris : Contributo allo studio dei multipli.
Cancro (Torino) 15 (1963)
4. Bacon und Tavenner : Multiple primary malignant tumors.
5. Billroth : Allgemeine Chirirurgie und Therapie
(1889)
6. Bauer, K.H. : Das Krebsproblem, (1963)
Springer-Verlag. S. : 27, 121,
136, 331
7. Birnmeyer, G. : Über die Beziehung zwischen Inhalationsnoxen und Lokalisation Larynx-Ca. Z. Krebsf.
64, 283 - 286 (1962)
8. Blümlein, H. : Äthiologische Gesichtspunkte in der Anamnese bei Kehlkopf- und Lungen-Krebskranken.
Str. Ther. III
: Kehlkopf-Krebs und berufliche Inhalationsnoxen.
Münch. med. Wschr. (1957)
: Zur Kausalen Pathogenese der Doppel-Ca. unter Berücksichtigung der Tabak-Raucher.
Arch. für Hyg. 139, 349 - 404
(1955)

9. Bucher : Beiträge zur Lehre der Karzinome:
Ziegeler'sche Beiträge Zürich
1893
10. Bucher, R. : Zur Kasuistik und Beurteilung
der multiplen Karzinome
Beitr. path. Anat. 14, 71 (1893)
11. Bugher, I. : Probability of the chance occurrence
of multiple malignant neoplasmas.
Amer. J. Canc. 27, 316 (1936)
12. Bormann : Zur Frage der Impf- und Abklatsch-
Metastasen
Virchows Arch. 284, 623 (1932)
13. Burke u. Mead : Multiple primary cancers.
Amer. J. Canc. 27, 316 (1936)
14. Dargent, Colon
u. Nahas : Documents anatomo-cliniques
concernant l'hypopharynx et
cancer des voies urinaires
excretrices.
Bull. Ass. franc. Cancer 49
15. Dipple u. Chambers : Multiple primary malignant
tumors.
Laryngoscope 70, 1647 - 1657
16. Drees u. Froberg : Experimentelle Untersuchung
über Doppel-Wachstum und
Implantation von Geschwülsten.
Z. für Krebsf. 62, 636 - 646
(1949)
17. Egli, F. : Über Multiplizität von Geschwülsten
Korresp. Bl. Schweiz. Ärzte
44, 449 (1914)
18. Friedrich, W. : Morphologisch differente Doppel-
Ca. des Bronchealbaums.
Zbl. Path. 97, 446 - 453 (1958)

19. Glaninger, J. : Zur Frage der Impfmestastasen durch Intubationsnarkose in der chirurgischen Therapie des Kehlkopf-Ca.
Mschr. Ohrenheilk. 93, 170-178 (1959)
20. Gregg, Breitkant u. Myrabo : Carcinomas in the oral cavity and pharynx.
Arch. of Oto-laryng. 65, 580 - 85 (57)
21. Grohme : Die Tumorzell-Aspiration beim Lungen - Ca.
Zschr. für Krebsf. 1963
22. Gsell u. Löffler : Äthiologisches des Ösophagus-Karzinom.
Bedeutung des Tabak- und Alkohol- Abusus.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2.173 - 78 (1962)
23. Goetze : zitiert bei Müller, R.
24. Gorianowa u. Schabad : Zur Frage der primären multiplen Geschwülste.
Z. für Krebsf. 33, 594 - 599 (1931)
25. Haljatzkaja : Zur Kenntnis der multiplen primären Ca.
Z. für Krebsf. 35, 123 - 129 (1932)
26. Hanton, F.R. : Multiple primary carcinomas.
Amer. J. canc. 15, 2001 (1931)
27. Hiel, M. : Cancersprimitifs multiples rectocoliques.
Acta chir. belg. 52, 777 - 790 (1953)

33. Kuhn, E. : Über die multiplen malignen Primär-Tumoren der Mundhöhle und der oberen Luftwege.
Z. Laryng. u. Rhinol. 42, 521 - 28 (1963)
34. Link, K. : Ein Fall von Teer-Ca. des Fingers und des Magens bei einem Feuermann eines Gaswerkes.
Z. path. Anat. 99, 556 - 572 (1959)
35. Link, R. : Über die Multiplizität primärer maligner Geschwülste bei beruflich bedingten Harnblasen-Tu.
Arch. Gewerbsp. u. Gew. hyg. 18, 394 - 409 (1962)
36. Longhead u. Bushnell : Metastasis of malignant tumors to the larynx.
J. Laryngoscope 64, 35 - 48 (1954)
37. Lorenzette u. Schiso : Alcune considera Zone sui tumori maligni multipli primitivi in clinic.
oto-rino-laring. 14, 269 - 290 (1962)
38. Macklin, M. : Inheritance of cancer in man.
Schweiz. Z. allg. Path. 18 463 - 471 (1955)
39. Malcolm, J. : Primary carcinomas multiples
J. clin. Path. 14
40. Moertel, C. : Multiple primary malignant neoplasmas.
Cancer (Philadelphia) 14, 238 - 248 (1961)

41. Müller, H. : zitiert nach Walther: Krebsmet.
42. Müller, R. : Über multiple, nicht systematisierte primäre Ca. und ihre Häufigkeit.
Z. für Krebsf. 31, 339 - 361 (1930)
43. Neuberger, F. : Zur Frage der multiplen Einbrüche der Oesophagus-Ca. in den Trachealbaum.
Mschr. Ohrenheilk. 88, 305 - 309 (1954)
44. Owen, L.J. : Multiple malignante neoplasmas.
J. Amer. med. Assoc. 76, 1.329 (1921)
45. Ribbert, H. : Geschwulstlehre 1914
: Das Ca. des Menschen Bonn 1911
45. Rössle, R. : Über primär multiple Geschwülste
Zschr. angew. Anat. 5 127 (1920)
47. Sanghui u. Rao : Smoking and chewing of tobacco in relation to cancer of the upper alimentary tract.
Brit. med. J. 4. 922, 1.111 - 1.114 (1955)
48. Schönbauer, L. : Über das gehäufte Vorkommen von Ca. bei Geschwistern.
Wien, kl. Wschr. 1953, S. 314
49. Schöneich, R. : Über multiple Tumoren, darunter ein Doppel-Ca.
Arch. für Geschw. forschg. 7 148 - 155 (1954)
50. Schuster, A. : Die Häufigkeit multipler Ca.
Z. Str. Ther. 89, 538 - 553 (1953)

51. Schuster, A. : Zum Problem der Doppel-Ca.
am Beispiel der Genital- und
Mamma-Ca.
Z. Geburtsh. u. Frauenkl. 16
160 - 164 (1956)
52. Soda, Ikeda : Cases of multiple primary
u. Makishima carcinomas.
Ztbl. HNO-Heilk. 85, 142 (1965)
53. Sommers, S. : Multiple arsenical cancers of
skin and internal organs.
Berichte path. Anat. 19.
S. 289 (1954)
54. Springorum, R. : Primäre multiple Krebsbildung
und Krebsdisposition.
Dtsch. med. Wschr. 1950, 1. 363 -
1. 366
55. Schreck, Baker : Tobacco smoking as an etiologic
u. Ballard factor in disease.
Cancer Res. 10
56. Stich, W. : Multiple Ca. und Leukämie
Münch. med. Wchr. 103,
502 - 504 (1961)
57. Svetlakov, M. : Primary multiple tumors in
patients with cancer in the
larynx.
Zbl. HNO-Heilk. 78, (1963)
engl. Zus.fass. S. 83
58. Tomaseto u. Lippi : Della lingua associata cancro
della laringe.
Boll. Mal. Orecch. 82, 130 - 140
(1964)
59. Trieger, Ship, : Cirrhosis and other predisposing
Taylor u. Weisberger factors in carcinoma of the tongue.
Cancer (Philadelphia) 11, 357 - 362
(1958)

60. Ueberberg u. El-Nawab : Über primäre Multiplizität
von Geschwülsten.
Z. path. Anat. 104, 150 - 152
(1962)
61. Vincent u. Marchetta : The relationship of the use
of tobacco and alcohol to
cancer of the oral cavity,
pharynx or larynx.
Amer. J. Surg. 106, 501 - 505
62. Vyslonzil, E. : Demonstration von drei primären
Doppel-Ca.
Mschr. Ohrenheilk. 82,
466 - 468 (1948)
63. Walther, H.E. : Krebsmetastasen, Basel 1948
S. 169
64. Warren u. Gates : zitiert bei K.H. Bauer:
das Krebsproblem
65. Warren u. Schields : Multiple primary malignant
u. Gates tumors. A survey of the literature
on a statistical study.
Amer. J. Cancer. 16, 1. 358
(1932)
66. Werthamer u. Jabush : Multiple primary malignancies.
J. amer. med. Ass. 175,
558 - 562 (1961)
67. Wittekind, D. : Über primär multiple Broncheal-
Ca.
Verh. der deutsch. path. Gesellsch.
1954, 309 - 315
68. Wolff, J. : Lehre von den Krebserkrankungen
69. Wuketich u. Mark : Doppel-Ca. nach Thorotrast-
Arteriographie.
Z. path. Anat. , 96, 422 (1957)
70. Zorn, G. : Zur Frage der doppelten primären
Broncheal-Ca.
Z. Chir. 78, 1. 041 - 1. 048 (1953)

Herrn Prof. Dr. med. Matzker danke ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung und Hilfe, die er mir gewährte.

Lebenslauf

Am 4. Mai 1941 wurde ich in Dresden als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Paul Leupolt und seiner Ehefrau Ellen Leupolt, geb. Lätzsch geboren. Von 1947 bis 1950 besuchte ich die dortige Volksschule. 1950 siedelten wir nach Hamburg über. Nach eiteren drei Jahren Volksschule besuchte ich das Christianeum, ein humanistisches Gymnasium in Hamburg. Dort legte ich im Februar 1961 mein Abitur ab. Im Mai 1961 begann ich mit dem Medizinstudium in Mainz, wo ich nach dem Ende des sechsten Semesters die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach einem Semester in Hamburg und zwei Semestern in Marburg bestand ich im Juli 1967 das medizinische Staatsexamen in Mainz. Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent an der hiesigen Universitäts-HNO-Klinik.

